

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der neurologischen Klinik des Alfried-Krupp-Krankenhauses Essen

Die primäre ZNS-Vaskulitis (PCNSV) und deren Differentialdiagnosen im Vergleich –
genetische Hintergründe, klinische, diagnostische und therapeutische Daten sowie
Outcome

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von
Jana Becker
aus Essen

2015

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. M. Krämer

2. Gutachter: Frau Prof. Dr. med. U. Schara

Tag der mündlichen Prüfung: 26. April 2016

INHALT

EINLEITUNG VASKULITIS.....	5
I.1 Primäre Vaskulitis des zentralen Nervensystems	7
I.2 HLA-Typisierung bei primärer CNS Vaskulitis (PCNSV).....	31
II MATERIAL UND METHODEN.....	35
II.1 Studiendesign	35
II.2 Das Patientenkollektiv - Ein- und Ausschlusskriterien für das PCNSV-Kollektiv	36
II.3 Studienbedingte Maßnahmen an den Probanden.....	37
II.4 Probandenrekrutierung	38
II.5 Statistische Datenanalyse	40
III ERGEBNISSE	41
III.1 Deskriptive Statistik – Epidemiologische Daten	41
III.2 Diagnosegruppen im PCNSV und Non-PCNSV-Kollektiv.....	43
III.3 Komorbiditäten.....	44
III.4 Klinische Parameter	46
III.5 Untersuchungsergebnisse	49
III.6 Charakteristika des PCNSV-Kollektivs und Unterschiede zum Non-PCNSV-Kollektiv	58
III.7 HLA-Analyse – HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1, HLA-DQB1	61
III.7.1 HLA-A	62
III.7.2 HLA-B	64
III.7.3 HLA-DRB1	68
III.7.4 HLA-DQB1	71
IV DISKUSSION	75
V ZUSAMMENFASSUNG	83
LITERATURVERZEICHNIS	84
ABKÜRZUNGEN.....	92

TABELLENVERZEICHNIS.....	95
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	97
DANKSAGUNG	98
LEBENS LAUF.....	99

EINLEITUNG VASKULITIS

Bei der primären ZNS Vaskulitis (Primary Central Nervous System Vasculitis, PCNSV) handelt es sich um ein seltenes und bislang, trotz in den letzten Jahrzehnten erzielter Fortschritte, unzureichend verstandenes und charakterisiertes Krankheitsbild. Die zentrale Fragestellung der vorliegenden Studie wird sein, ob sich erstens anhand von Symptomkonstellationen und / oder Untersuchungsergebnissen prädiktive Faktoren für das Vorliegen einer PCNSV feststellen lassen, und zweitens, ob anhand der HLA-Analyse eine Hypothesengenerierung bezüglich statistisch auffälliger Unterschiede in der Allelfrequenzverteilung möglich ist, die zu einer Fallzahlplanung für eine spätere, schließende Studie verwendet werden könnte.

Als Vaskulitis wird eine Entzündung und Nekrose der Gefäße und insbesondere der Gefäßwände bezeichnet, die auch auf das umliegende Bindegewebe übergreifen können. Diese Entzündung kann arterielle und venöse Gefäße unterschiedlicher Größe betreffen. Es kommt zu einer ischämischen Gewebeschädigung. Morphologische Folgeerscheinungen sind aneurysmatische Erweiterungen mit den möglichen Komplikationen Ruptur, Stenosierung oder Gefäßverschluss. Diese können die Durchblutung der von dem Gefäß versorgten Areale stören und so zu Endorganschäden führen. Alle Gefäße des Körpers können involviert sein. Ein segmentales Befallsmuster ist wahrscheinlicher als ein kontinuierliches (Narula et al., 2005).

EINTEILUNG VON VASKULITIDEN

Die Einteilung von Vaskulitiden erfolgte bislang nach der Größe der betroffenen Gefäße. Die revidierte Chapel-Hill-Consensus-Conference-Nomenklatur der Vaskulitiden (CHCC 2012) (Jennette et al., 2013) aktualisierte Nomenklatur und Definitionen der ersten Version (CHCC 1994) und individualisierte damit die Einteilung. Es findet sich nun eine Einteilung nach Gefäßgröße, nach Assoziation mit einer Grunderkrankung oder einer anderen wahrscheinlichen Krankheitsursache, und es werden die nur ein Organ betreffenden Vaskulitiden abgegrenzt. Eine Übersicht gibt Tabelle 1, hier wurde die alte Nomenklatur in Klammern gesetzt.

Hieraus ergibt sich eine Zuordnung der primären ZNS-Vaskulitis (PCNSV) zu den Ein-Organ Vaskulitiden, da es sich um eine Vaskulitis mit ausschließlichem Befall der Gefäße des zentralen Nervensystems handelt.

TABELLE 1

REVIDIERTE CHAPEL-HILL-CONSENSUS-CONFERENCE-NOMENKLATUR

Revidierte internationale Chapel-Hill-Consensus-Conference-Nomenklatur der Vaskulitiden 2012	
Vaskulitis großer Gefäße	Takayasu Arteriitis Riesenzell-Arteriitis
Vaskulitis mittelgroßer Gefäße	Polyarteriitis nodosa Kawasaki Syndrom
Vaskulitis der kleinen Gefäße	<u>ANCA-assoziierte Vaskulitis</u> -Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener Granulomatose) -mikroskopische Polyangiitis -eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss) <u>Immunkomplex-assoziierte Vaskulitis</u> -anti-GBM-Antikörper Erkrankung -kryoglobulinämische Vaskulitis -IgA Vaskulitis (Schönlein-Hennoch) -hypokomplementäre urtikarielle Vaskulitis (Anti-C1q)
Vaskulitis variabler Gefäßgröße	M.Behcet Cogan Syndrom
Ein-Organ Vaskulitis	Kutane leukozytoklastische Angiitis Kutane Arteriitis Primäre ZNS-Vaskulitis Isolierte Aortitis
Vaskulitis mit Systemerkrankung assoziiert	Lupus Vaskulitis Rheumatoide Vaskulitis Vaskulitis bei Sarkoidose

Vaskulitis mit wahrscheinlicher ätiologischer Zuordnung	-Hepatitis C Virus assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis -Hepatitis B Virus-assozierte Vaskulitis -Syphilis-assozierte Aortitis -Serum-Krankheit-assozierte Immun-Komplex Vaskulitis -Medikamenten-assozierte Immun-Komplex Vaskulitis -Medikamenten-assozierte ANCA-assozierte Vaskulitis -Krebs-assozierte Vaskulitis
--	--

I.1 PRIMÄRE VASKULITIS DES ZENTRALEN NERVENSYSTEMS

Synonym mit der Bezeichnung primäre ZNS-Vaskulitis (PCNSV) werden die Begriffe Vaskulitis des zentralen Nervensystems, isolierte Angiitis des ZNS und primäre Angiitis des ZNS verwendet.

EINFÜHRUNG

Bei der PCNSV handelt es sich um eine sehr seltene und bislang unzureichend verstandene Erkrankung, die durch eine Entzündung und Zerstörung der mittleren und kleinen Gefäße ausschließlich des zentralen Nervensystems (ZNS) (Leptomeningen, Gehirnparenchym, Rückenmark) gekennzeichnet ist. Per definitionem sind Gefäße außerhalb des ZNS nicht betroffen (Birnbauer und Hellmann, 2009; Calabrese und Mallek, 1988; Salvarani et al., 2008a). Auch ist eine Abgrenzung gegenüber anderen ZNS-Vaskulitiden erforderlich, denen andere Ursachen oder Erkrankungen zugrunde liegen. Diese werden als sekundäre Vaskulitiden des zentralen Nervensystems bezeichnet.

Erste Beschreibungen der PCNSV gehen auf Craviato und Feigin zurück (Craviato und Feigin, 1959). Mittlerweile sind über 500 Fälle in der Literatur beschrieben worden, wobei es viele kleine Fallserien gab. Die größte monozentrische Fallserie wurde an der Mayo-Klinik in den USA mit 131 Patienten (Giannini et al., 2012), die größte europäische Fallserie mit 52 Patienten in Frankreich (de Boysson et al., 2014) und die größte deutsche Fallserie

mit 21 Patienten am Alfried-Krupp-Krankenhaus Essen in Deutschland untersucht (Kraemer und Berlit, 2011a).

Diagnostisch stellt die PCNSV eine Herausforderung dar, da die klinische Präsentation unspezifisch und kein einzelnes diagnostisches Verfahren sensitiv und spezifisch genug ist, um die Diagnose zu sichern. Zudem existiert eine große heterogene Gruppe anderer Erkrankungen, die das Bild einer PCNSV imitieren können, und es erfordert ein umfangreiches diagnostisches Work up, um diese ausschließen zu können.

Das therapeutische Prozedere orientiert sich an den Leitlinien für systemische primäre Vaskulitiden der kleinen und mittleren Gefäße (Mukhtyar et al., 2009) und basiert letztlich auf retrospektiver Beobachtung und Expertenmeinung (Berlit et al., 2012).

EPIDEMIOLOGIE

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurden bislang keine epidemiologischen Studien durchgeführt. Die geschätzte jährliche Inzidenz beträgt 2,4 / 1 Mio. Personenjahre, wobei diese Zahl aus einem spezialisierten Zentrum stammt, so dass sich hier die reale Verteilung nur unzureichend abbilden lässt (Salvarani et al., 2007). Bezüglich der Geschlechterverteilung gibt es variierende Angaben: in einigen Untersuchungen waren mehr Frauen betroffen (Giannini et al., 2012; Kraemer und Berlit, 2011a), andere konnten eine ausgewogene Verteilung der Geschlechter zeigen (Calabrese et al., 1997), Hajj-Ali et al., Birnbaum et al. und de Boysson et al. zitieren hingegen eine männliche Prädominanz (Birnbaum und Hellmann, 2009; de Boysson et al., 2014; Hajj-Ali et al., 2011; Hajj-Ali und Calabrese, 2013).

Der Erkrankungsbeginn liegt für Erwachsene zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr (Birnbaum und Hellmann, 2009; de Boysson et al., 2014; Giannini et al., 2012; Kraemer und Berlit, 2011a; Salvarani et al., 2007), die Erkrankung kann jedoch auch im Kindesalter auftreten (Benseler et al., 2006). Ethnische Besonderheiten sind nicht bekannt. Bislang gibt es keine Untersuchungen zu familiärer Häufung oder genetischen Besonderheiten. (Berlit et al., 2012).

DIAGNOSEKRITERIEN

Die Diagnose ist aufgrund unspezifischer klinischer Zeichen auf der einen und einer sehr invasiven Diagnostik auf der anderen Seite eine Herausforderung für den behandelnden

Arzt. Bislang existiert kein allgemeingültiger Konsensus bezüglich der Diagnosekriterien, daher sind in der klinischen Praxis weiterhin die von Calabrese und Mallek 1988 (Calabrese und Mallek, 1988) vorgeschlagenen Kriterien in Gebrauch (Tabelle 2).

TABELLE 2

DIAGNOSEKRITERIEN FÜR DIE PRIMÄRE ZNS-VASKULITIS

Diagnosekriterien für die Primäre ZNS-Vaskulitis (PCNSV) nach Calabrese und Mallek 1988	
Klinische Kriterien	in der Vorgeschichte oder im klinischen Untersuchungsbefund ein erworbenes fokales neurologisches Defizit, für welches sich nach einer eingehenden Basisuntersuchung keine Erklärung findet
Bildgebende / histopathologische Kriterien	bei dem Patienten lassen sich entweder klassische angiographische Befunde erheben oder der histopathologische Befund spricht für eine Angiitis innerhalb des ZNS
Ausschlusskriterien	es dürfen keine Anzeichen für eine systemische Vaskulitis oder einen anderen Umstand, der für das angiographische Bild oder den histopathologischen Befund ursächlich sein könnte, vorhanden sein

Birnbaum und Hellmann (Birnbbaum und Hellmann, 2009) schlugen 2009 erweiterte Kriterien vor, um Fehldiagnosen, insbesondere im Hinblick auf das Reversible Cerebrale Vasokonstriktionssyndrom (RCVS), zu vermeiden. Demnach ist eine definitive Diagnose zu stellen, wenn diese biopsisch gesichert ist, und eine wahrscheinliche Diagnose, wenn

angiographisch ein typischer und MR-tomographisch ein pathologischer Befund sowie liquordiagnostisch ein typisches PCNSV-Profil vorhanden ist (Tabelle 3).

TABELLE 3

ERWEITERTE DIAGNOSEKRITERIEN FÜR DIE PRIMÄRE ZNS-VASKULITIS

Erweiterte Diagnosekriterien nach Birnbaum und Hellman 2009	
Definitive Diagnose einer PCNSV	die definitive Diagnose einer PCNSV kann nur dann gestellt werden, wenn diese bioptisch gesichert wurde
Wahrscheinlich Diagnose einer PCNSV	wenn eine bioptische Sicherung der Diagnose einer PCNSV nicht erfolgt ist, so kann die wahrscheinlich Diagnose einer PCNSV nur dann gestellt werden, wenn angiographisch ein typischer und MR-tomographisch ein pathologischer Befund neben einem für die PCNSV charakteristischen Liquorprofil vorhanden sind

Die aktuelle Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (Berlit et al., 2012) orientiert sich in den Diagnosekriterien an Moore (Moore und Richardson, 1998). Demnach müssen klinische Symptome einer multifokalen oder diffusen ZNS-Erkrankung mit rezidivierendem oder progredientem Verlauf vorliegen sowie eine zerebrale Angiographie, eine Liquor- und eine MRT-Untersuchung die die Diagnose einer Vaskulitis unterstützen. Es muss der Ausschluss einer zugrunde liegenden systemischen Infektion oder Entzündung und idealerweise der histologische Nachweis einer leptomeningealen oder parenchymatösen Vaskulitis und Ausschluss einer Infektion, Neoplasie oder anderen primären Gefäßerkrankung erfolgen.

KLINISCHES BILD

Das klinische Erscheinungsbild der PCNSV ist variabel und unspezifisch. Ein plötzlicher Beginn ist möglich, wahrscheinlicher sind jedoch ein schleichender Beginn und ein langsam

progressiver Verlauf. Es vergehen durchschnittlich 5-6 Monate von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung (Birnbach und Hellmann, 2009; Giannini et al., 2012). Bei Erkrankungsbeginn sind die beiden häufigsten Symptome Kopfschmerzen und kognitive Einschränkungen (Giannini et al., 2012; Kraemer und Berlitz, 2011a; Salvarani et al., 2007). Die Kopfschmerzen variieren in Erscheinungsbild (generalisiert oder fokal), Dauer (Spontanremission für eine gewisse Zeit) und Intensität, werden als eher dumpf-drückend und von mäßiger Ausprägung beschrieben und bleiben somit ein unspezifisches Symptom. Fast nie kommt es zu einem sogenannten „thunderclap headache“, wie er typischerweise beim reversiblen Vasokonstriktionssyndrom auftritt (Calabrese et al., 2007; Ducros 2012), welches daher bei dieser Art Kopfschmerzen eine wichtige Differentialdiagnose darstellt. Das zweithäufigste Symptom sind kognitive Einbußen mit einer regelhaft schleichenden Verschlechterung. Schlaganfälle oder andere persistierende neurologische Ausfälle wie eine Hemiparese treten in 39-50% auf (Giannini et al., 2012; Kraemer und Berlitz, 2011a; Salvarani et al., 2007; Lie 1991). Obwohl mittlere und kleine Gefäße betroffen sind, kann das klinische Erscheinungsbild mit Aphasie und Gesichtsfelddefekten dem bei Pathologien der großen Hirngefäße entsprechen. Weitere Symptome können Ataxie, Gangunsicherheit, Schwindel, amnestische Syndrome und Dysarthrie sein. Krampfanfälle treten bei weniger als 25% auf (Giannini et al., 2012; Hajj-Ali und Calabrese, 2013; Kraemer und Berlitz, 2011a; Salvarani et al., 2007), können jedoch mit einem rezidivierenden Verlauf assoziiert sein (de Boysson et al., 2014). Auch eine B-Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß) ist eher selten und sollte an eine systemische Ursache denken lassen.

Zu einer anderen Reihung der Symptommhäufigkeiten kommt es im weiteren klinischen Verlauf, wenn ein längerer Beobachtungszeitraum zugrunde gelegt wird. Dann sind Hemiparese (76,2%) und Schlaganfall (66,7%) führend vor Kopfschmerzen (57,1%) und kognitiven Einschränkungen (52,4%). Auch kommt es zu einer Zunahme von Krampfanfällen (33%) und transienten ischämischen Attacken (23,8% vs. 0% bei Symptombeginn) (Kraemer und Berlitz, 2011a).

DIFFERENTIALDIAGNOSEN

Es gibt eine große heterogene Gruppe an Differentialdiagnosen, die das klinische Bild oder einzelne Befunde imitieren können. Die differenzierte Kenntnis dieser Differentialdiagnosen und deren diagnostische Eingrenzung stellen im klinischen Alltag eine besondere Herausforderung dar. Bei nicht eindeutigen Befunden oder fehlender Expertise sollte daher unmittelbar die Zuweisung an ein spezialisiertes Zentrum erfolgen.

Hajj-Ali (Hajj-Ali und Calabrese, 2013) und Molloy (Molloy und Langford, 2008a) listeten die Differentialdiagnosen entsprechend ihrer diagnostischen Ähnlichkeit auf (Tabelle 4).

Erkrankungen, die das angiographische Bild imitieren können sind reversibles cerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS), verfrühte intrakranielle Arteriosklerose, fibromuskuläre Dysplasie, Dissektionen, Moyamoya-Erkrankung und –Syndrom, Strahlenvaskulopathie und intravaskuläre lymphoproliferative Erkrankungen. Andere Erkrankungen können MR-tomographische Ähnlichkeiten aufweisen, dazu gehören intravaskuläre Lymphome, Gliomatosis cerebri, Cerebrale Autosomal Dominante Arteriopathie mit Subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL), Susac Syndrom, Reversibles Posteriores Leukenzephalopathie Syndrom (PRES), Progressive Multifokale Leukencephalopathie (PML), M. Fabry, Multiple Sklerose (MS), Akute Disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) und mikrovaskuläre Läsionen bei chronischer arterieller Hypertonie.

Andere Erkrankungen, die das Bild einer PCNSV vortäuschen können sind systemische Erkrankungen und Infektionen, die mit einer Entzündung der intrakraniellen Gefäße einhergehen können, wie Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis und Infektionen. Ebenso können Krankheitsbilder oder Umstände, die zu multilokulären Infarkten führen, bildmorphologisch den Eindruck einer PCNSV erwecken.

Wichtig ist zu erwähnen, dass nicht wenige dieser Erkrankungen auch histopathologisch das Bild einer Vaskulitis aufweisen können (Kraemer und Berlit, 2010b; Molloy und Langford, 2008a). Einige dieser Differentialdiagnosen werden nachfolgend wegen ihrer Häufigkeit und / oder erschwerten Abgrenzbarkeit ausführlicher abgehandelt.

TABELLE 4

DIFFERENTIALDIAGNOSEN DER PRIMÄREN ZNS-VASKULITIS

Differentialdiagnosen der Primären ZNS Vaskulitis adaptiert nach Hajj-AI et al. 2011 und Molloy et al. 2008	
Erkrankungen mit pathologischem Angiographie-Befund	
Reversibles Vasokonstriktionssyndrom	
Verfrühte intrakranielle Arteriosklerose	
Fibromuskuläre Dysplasie	
Dissektionen	
Moyamoya-Erkrankung und Moyamoya-Syndrom	
Strahlenvaskulopathie	
Intravaskuläre lymphoproliferative Erkrankungen	
Neurosarkoidose	

Erkrankungen mit pathologischem MRT-Befund
Neoplasien des ZNS CADASIL PRES MS und ADEM Susac Syndrom PML M. Fabry Mikrovaskuläre Läsionen bei chronischer arterieller Hypertonie
Erkrankungen mit potentiell pathologischem Angiographie- und / oder MRT-Befund und / oder pathologischem Liquor cerebrospinalis
Infektionen <ul style="list-style-type: none"> -viral: VZV, HIV -bakteriell: Neuroborreliose, Syphilis, Tbc, Pneumokokken -fungal: Aspergillus, Kryptokokkus Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis <ul style="list-style-type: none"> -Neurobehcet -Systemischer Lupus Erythematoses (SLE) -Polyarteriitis nodosa -Granulomatose mit Polyangiitis -eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis -Sklerodermie -Sjögren Syndrom -M. Crohn -Kohlmeier Degos Erkrankung -Cogan Syndrom Erkrankungen mit multilokulären zerebralen Thromboembolien <ul style="list-style-type: none"> -arterio-arterielle Embolien in Folge von Arteriosklerose -bakterielle Endokarditis -Myxom -Antiphospholipid Antikörper Syndrom

Bei dem *Reversiblen Cerebralen Vasokonstriktionssyndrom* (RCVS) handelt es sich um die häufigste Differentialdiagnose zur PCNSV. Bis Calabrese 2007 den Begriff des reversiblen cerebralen Vasokonstriktionssyndroms prägte und damit eine neue Krankheitsentität schuf, existierten vergleichbare klinische und bildmorphologische Zustandsbilder unter

verschiedenen Bezeichnungen. Frühere Bezeichnungen, die heute alle unter der Bezeichnung RCVS subsummiert werden, waren: Call-Syndrom (Call-Fleming-Syndrom), benigne Angiopathie des ZNS, postpartale Angiopathie, Donnerschlag-Kopfschmerz mit reversiblen Vasospasmen, migränöse Vasospasmen, migränöse Angiitis und Drogen-induzierte cerebrale Arteriitis/Angiopathie.

Auch wenn epidemiologische Daten fehlen, ist davon auszugehen, dass das RCVS wesentlich häufiger ist als die PCNSV. Der Altersgipfel liegt um das 42. Lebensjahr, Frauen sind häufiger betroffen (Calabrese et al., 2007; Singhal et al., 2011).

Als Auslöser sind eine Vielzahl von Ursachen beschrieben: vasoaktive Substanzen wie Cannabis, Kokain, Antidepressiva, abschwellende Nasensprays, Ergotaminderivate und Triptane, die postpartale Periode, Katecholamine produzierende Tumore, Immunsuppressiva, Blutprodukte, Hypercalciämie, Schädel-Hirn-Trauma, Thrombendarteriektomie, Liquorunterdrucksyndrom und Sinusvenenthrombose (Ducros 2012). Mit zusammen 60% stellen die postpartale Periode und vasoaktive Substanzen die häufigsten Auslöser für das RCVS dar (Ducros und Bousser 2009).

Klinisch treten akut donnerschlagartige Kopfschmerzen mit einem Schmerzmaximum nach 1 min. meist bilateral occipital beginnend, dann sich diffus holocephal ausbreitend, auf. Begleitsymptome wie Übelkeit, Erbrechen, Photo- und Phonophobie sind häufig. In einigen Fällen bleibt es bei einem singulären Kopfschmerzereignis, häufiger jedoch kommt es zu mehreren Schmerzexazerbationen bei unterschwellig dauerhaft vorhandenem dumpfem Kopfschmerz über 1-4 Wochen (Ducros 2012). Weitere neurologische Symptome können fakultativ vorhanden sein.

Laborchemisch zeigen sich in der Regel keine Auffälligkeiten. Eine leichte Pleozytose und ein gering erhöhtes Gesamtprotein im Liquor sind möglich. Die initiale CCT-Untersuchung sollte als wichtigste Differentialdiagnose eine subarachnoidale Blutung auf dem Boden eines rupturierten Aneurysmas ausschließen. Als Komplikation kann es im Rahmen eines RCVS zu cerebralen Blutungen (subarachnoidale Blutung an der Konvexität, intrazerebrale Blutung) kommen, auch ischämische Infarkte (Wasserscheideninfarkte) und ein Posteriores Reversibles Leukencephalopathiesyndrom (PRES) kommen vor, was MR-tomographisch oft auch erst im Verlauf abgebildet werden kann.

Mittels einer CT-, MR- oder besser konventionellen Angiographie können multiple Gefäßstenosierungen in verschiedenen Stromgebieten nachgewiesen werden, welche per definitionem nach einem Zeitraum von maximal 12 Wochen nicht mehr nachweisbar sind.

Somit kann die Diagnose letztlich nur retrospektiv bei normalisiertem angiographischem Bild gesichert werden. Der histopathologische Befund sollte unauffällig sein.

Ducros stellte 2012 (Ducros 2012) die weiterentwickelten diagnostischen Kriterien von Calabrese 2007 vor (Calabrese et al., 2007), (Tabelle 5):

TABELLE 5

DIAGNOSEKRITERIEN REVERSIBLES CERBRALES VASOKONSTRIKTIONS- SYNDROM

Diagnosekriterien Reversibles Cerebrales Vasokonstriktionssyndrom nach Calabrese 2007 und Ducros 2012

- akute und schwere Kopfschmerzen (häufig donnerschlagartig) mit oder ohne fokale neurologische Defizite oder Krampfanfälle
- monophasischer Verlauf ohne das Auftreten neuer Symptome mehr als einen Monat nach Symptombeginn
- angiographisch können in indirekter (MRA, CTA) oder direkter (DSA) Technik segmentale Vasokonstriktionen cerebraler Arterien nachgewiesen werden
- kein Nachweis einer aneurysmatischen SAB
- normaler / annähernd normaler Liquor cerebrospinalis (Proteinkonzentration <100 mg / dL, Leukozyten < 15 / µl)
- vollständige oder zumindest bedeutende Normalisierung des angiographischen Befundes nach 12 Wochen

Vergleicht man die wichtigsten Befunde des RCVS mit denen der PCNSV, so sollte in der Zusammenschau eine Differenzierung möglich und somit eine Biopsie oder inadäquate Therapie vermeidbar sein (Tabelle 6) (Calabrese et al., 2007, Ducros 2012, Krämer und Berlitz, 2011b).

TABELLE 6

DIFFERENZIERUNG RCVS VERSUS PCNSV

Differentialdiagnose RCVS versus PCNSV		
Parameter	RCVS	PCNSV
Geschlecht	Weibliche Prädominanz	Keine sichere Prädominanz
Symptombeginn	Akut (Sekunden – Minuten)	Langsam schleichend
Kopfschmerzen	Donnerschlag-Kopfschmerz	Dumpf-drückend, diffus
Labor	Normal	Normal
Liquor	(annähernd) Normal	In >90% pathologisch
MRT	Häufig normal, aber selten -Wasserscheideninfarkte -Subarachnoidalblutungen -PRES	In >90% pathologisch aber unspezifische Veränderungen
Angiographie / MRA / CTA	Multiple Stenosen in verschiedenen Gefäßterritorien Befund reversibel nach 12 Wochen	Kann normal sein oder unifokal / multifokal Gefäßstenosen aufweisen Kann dem Bild eines RCVS ähneln

Therapeutisch werden beim RCVS Calciumantagonisten (Nimodipin gemäß der Anwendung bei aneurysmatischer SAB) oder ein Wait-and-See-Prozedere empfohlen. Während Calabrese 2007 (Calabrese et al., 2007) noch kurzzeitig hochdosierte Glukokortikoide für effektiv erachtete, so liegen mittlerweile neuere Erfahrungen vor, die darauf hinweisen, dass es darunter nicht nur zu keiner klinischen Verbesserung, sondern im Gegenteil sogar zu einer weiteren Verschlechterung kommen kann (French et al., 2012), weshalb Ducros sich gegen deren Verwendung ausspricht (Ducros 2012). In keinem Fall sind jedoch immunsuppressive Substanzen indiziert.

Eine Vielzahl von Erregern kann das Bild einer Vaskulitis induzieren, dann spricht man von einer *erregerbedingten Vaskulitis* (VZV, HIV, Hepatitis C, Tuberkulose, Borreliose und

Syphilis (Kraemer und Berlit, 2010b)). Insbesondere sollte eine *Varizella Zoster Virus Vaskulitis* ausgeschlossen werden. Sowohl während der Erstmanifestation (Windpocken) als auch während der Reaktivierung (Herpes Zoster) kann es auf dem Boden entzündlicher Gefäßveränderungen zu Schlaganfällen kommen. Während ein Befall der großen Gefäße häufig eine kontralaterale Hemiparese nach sich zieht und mit einem Zoster ophthalmicus vergesellschaftet ist (Gilden et al., 2000), kann eine VZV-Vaskulitis der kleinen Gefäße ohne vorherige kutane Manifestation einhergehen (Hajj-Ali et al., 2011). Hier ist die Differentialdiagnose zur PCNSV erschwert, eine VZV-PCR im Liquor und die Bestimmung des VZV-Antikörperindex (Serum/Liquor) sind obligat.

Multiple Sklerose, CADASIL und Susac-Syndrom sind Erkrankungen, die bildmorphologisch, laborchemisch und klinisch von der PCNSV abzugrenzen sind. Insbesondere unterscheidet sich das therapeutische Prozedere und zieht gegebenenfalls gefährliche Fehlbehandlungen nach sich.

Bei der *Multiplen Sklerose* kommen ischämische MRT-Läsionen nicht vor. Es finden sich vorwiegend periventrikulär angeordnete T2-Zeitverlängerungen mit oder ohne Kontrastmittelaufnahme sowie charakteristischerweise fingerförmige Läsionen im Bereich des Balkens. Eine erhöhte Zellzahl sowie eine Proteinerhöhung im Liquor sind vergleichbar den Veränderungen bei der PCNSV, typischerweise sind jedoch gleichzeitig oligoklonale Banden und häufig auch erhöhte Antikörperindizes für Masern, Röteln und Varizellen (MRZ-Reaktion) nachweisbar (Wildemann et al., 2006). Die immunmodulierende oder immunsuppressive Therapie ist verschieden von der bei der PCNSV.

Charakteristisch für das *Susac-Syndrom* ist bei weiblicher Prädominanz die Symptomtrias aus Enzephalopathie, Retinopathie und Hörverlust infolge von Mikroinfarkten. Allerdings ist diese Trias zu Beginn der Erkrankung nicht oder nur inkomplett vorhanden, häufig sind Kopfschmerzen das erste klinische Zeichen (Rennebohm et al., 2010). MR-tomographisch sind zentrale Läsionen im Corpus callosum von schneeballartigem Aussehen typisch, zusätzlich kann bei Erkrankungsbeginn und therapienaiven Patienten eine Kontrastmittelanreicherung um die kleinen Gefäße herum und im Bereich der Meningen imponieren (Susac et al., 2003). Liquordiagnostisch können eine milde, meist lymphozytäre, Pleozytose (>20 Leukozyten/ µl) und eine erhöhte Proteinkonzentration (bis 2g/l) nachgewiesen werden (Susac et al., 2007), oligoklonale Banden sind nur in Ausnahmefällen positiv.

Die *autosomal-dominant vererbte Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukencephalopathie (CADASIL)* geht mit einem charakteristischen MRT-Befund einher: neben lakunären Infarkten finden sich T2-Zeitverlängerungen bilateral im anterioren

Temporallappen und in der Capsula externa. Klinisch kommt es zu migräniformen Kopfschmerzen, transienten ischämischen Attacken und Schlaganfällen, kognitiven Einschränkungen und psychiatrischen Störungen. Krampfanfälle und Bewusstseinsstörungen treten ebenfalls auf. Die Diagnosesicherung erfolgt mittels genetischer Testung oder Hautbiopsie. Eine immunsuppressive Therapie ist keinesfalls indiziert, da es sich um eine non-inflammatorische Erkrankung handelt (Molloy et al., 2008a).

Die *Moyamoya-Erkrankung* ist eine nicht inflammatorische Arteriopathie mit progredienten Stenosierungen der distalen Arteria carotis interna und der proximalen intrazerebralen Arterien mit einem umfangreichen Netzwerk aus Kollateralgefäßen, welche bildmorphologisch als „Rauch“ (japanisch Moyamoya) imponieren. Neben der idiopathischen Moyamoya-Erkrankung kann die sekundäre Moyamoya-Angiopathie bei einer Reihe von Grunderkrankungen wie z.B. M. Basedow, hämatologischen Erkrankungen, Z.n. Meningitis, Neurofibromatose von Recklinghausen Typ 1, kongenitale Erkrankungen wie Trisomie 21 oder Marfan Syndrom, aber auch vaskulären Erkrankungen wie Fibromuskuläre Dysplasie oder Arteriosklerose, um nur einige zu nennen, vorkommen (Scott et al. 2009). Therapeutisch sind immunsuppressive Substanzen nicht indiziert, eine direkte oder indirekte Revaskularisations-Operation ist die Methode der Wahl. Symptomatisch werden die Patienten mit Kopfschmerzen und / oder Schlaganfällen, charakteristischerweise handelt es sich dabei um Grenzzoneninfarkte. Im Gegensatz zur PCNSV zeigen sich MR-tomographisch keine mikroangiopathischen Veränderungen oder Kontrastmittelaufnahmen. Angiographisch imponieren Stenosierungen in o.g. Lokalisationen, welche bei der PCNSV nicht vorkommen. Liquordiagnostisch ist ein Normalbefund zu erwarten (Kraemer und Berlit, 2010a).

Eine Reihe *systemischer primärer Vaskulitiden* können das ZNS involvieren. Entscheidend ist, dass der angiographische und auch histopathologische Befund wegweisend für eine Vaskulitis des ZNS sein können. Dennoch handelt es sich dadurch noch keineswegs um eine PCNSV. Die Suche nach einer systemischen Ursache ist in jedem Fall obligat.

Vaskulitiden der kleinen und mittleren Gefäße (Granulomatose mit Polyangiitis, mikroskopische Polyangiitis, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, Polyarteriitis nodosa, kryoglobulinämische Vaskulitis, M. Behcet) beziehen selten (15%) das zentrale Nervensystem mit ein und sind mit einem schlechten Outcome assoziiert. Empfohlen wird eine aggressive immunsuppressive Therapie (Cyclophosphamid und hoch dosierte Glukokortikoide).

Involvieren Vaskulitiden der großen Gefäße (Riesenzellarteriitis und Takayasu-Arteriitis) auch intracerebrale Gefäße, können neben Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen auch interventionelle Verfahren zum Einsatz kommen.

Bei der seltenen (<2%, Berlitz et al., 2012) intrazerebralen Beteiligung der Riesenzellarteriitis sind insbesondere kleine Gefäße betroffen. Die häufigste Komplikation ist der Visusverlust (15-20%), größtenteils bedingt durch eine Anteriore Ischämisch Optikusneuritis (AION), da die kleinen, den Nervus Opticus versorgenden Gefäße, betroffen sind. Seltener kommt es zu einem Verschluss der Retinalarterie. 3-6% der Patienten erleiden einen Schlaganfall mit einer Mortalität von 30%, wobei häufiger das vertebrobasiläre Stromgebiet betroffen zu sein scheint (Ruegg et al., 2003), die Manifestation erfolgt bevorzugt innerhalb der ersten Woche nach Beginn einer Glukokortikoidtherapie. Kommt es zu einer Visusminderung, werden hoch dosierte Glukokortikoide empfohlen. Ist der Befund unter dieser Therapie progredient, werden additiv Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen eingesetzt, die Immunsuppression verschärft, und es kommen auch interventionelle Verfahren (intrazerebrale perkutane Angioplastie) zum Einsatz (Alba et al., 2011). Angioplastie, Stenting und Bypass-Operationen finden auch in der Therapie der Takayasu Arteriitis mit Beteiligung intrakranieller Gefäße Verwendung (Mukhtyar et al., 2009).

Auch *Kollagenosen* können zu einer ZNS-Beteiligung führen. Der Systemische Lupus Erythematoses (SLE) führt selten zu einer ZNS-Vaskulitis (<7%) (Salvarani et al., 2012). Schlaganfälle bei Patienten mit SLE sind eher durch ein sekundäres Antiphospholipidsyndrom verursacht (Kraemer und Berlitz, 2010b). Laborchemisch sind neben ANA und dsDNA auch Antiphospholipid-AK Cardiolipin-AK wegweisend.

Bei der rheumatoiden Arthritis und beim Sjögren Syndrom kann es in seltenen Fällen ebenfalls zu einer ZNS-Vaskulitis kommen.

DIAGNOSTIK – LABOR, LIQUOR CEREBROSPINALIS, MAGNET RESONANZ TOMOGRAPHIE, DIGITALE SUBTRAKTIONS ANGIOGRAPHIE, BIOPSIE UND HISTOPATHOLOGIE

Entscheidend sind eine ausführliche Anamnese und eine umfangreiche ganzkörperliche klinische Untersuchung zum Ausschluss alternativer Ursachen (Berlitz und Krämer, 2013). Neben Anamnese und klinischem Befund ist eine umfangreiche und auch invasive Diagnostik zum Ausschluss von Differentialdiagnosen und zur Verifizierung der Diagnose einer PCNSV erforderlich. Da die Diagnose nicht aufgrund eines einzelnen Befundes zu stellen oder auszuschließen ist, sind umfangreiche Kenntnisse bezüglich der Differentialdiagnosen erforderlich. In Zusammenschau von Prä-Test-Wahrscheinlichkeit

und Untersuchungsergebnissen wird eine diagnostische und damit auch therapeutische Entscheidung gefällt.

Bei den *laborchemischen Untersuchungen* weisen die Routinelaborparameter in der Regel Normalwerte auf (Birnbaum und Hellmann, 2009; Alba et al., 2011). Im Serum sind allenfalls CRP und BSG pathologisch, diese jedoch bei weniger als einem Viertel der Patienten (Salvarani et al., 2007). Entscheidend sind unauffällige Laborergebnisse zum Ausschluss anderer Ursachen wie systemischer Vaskulitiden, Kollagenosen, Medikamentengebrauch oder Gebrauch toxischer Substanzen, Infektionen, bösartiger Erkrankungen oder Hyperkoaguabilität. Tabelle 7 zeigt die erforderlichen Labor- und liquorchemischen Untersuchungen (Berlit et al., 2012). Bei Kindern mit PCNSV legen Untersuchungen nahe, dass das von Willebrand Faktor Antigen ein möglicher Biomarker für Erkrankungsaktivität und das potentielle Therapieansprechen darstellt (Cellucci et al., 2012). Bislang liegen hierzu keine Untersuchungen an Erwachsenen mit PCNSV vor.

TABELLE 7

LABORUNTERSUCHUNGEN IN SERUM UND URIN

Zu untersuchende Laborparameter in Serum und Urin bei Verdacht auf PCNSV
BSG, CRP Kreatinin, GFR, Leberwerte Cholesterin, Triglyceride, Blutglucose, HbA1c Gerinnungsdiagnostik Cardiolipin-AK, Antiphospholipid-AK Kollagenosescreeing: ANA, ENA, ANCA, RF, C3, C4, CH50, zirkulierende Immunkomplexe Serumelektrophorese und Urinelektrophorese Immunfixation in Serum und Urin Serologie: Borrelien, TPHA, Hepatitis, HIV, VZV, Tbc, Zystizerkose ACE Kryoglobuline Blutkulturen

In 80-90% der Patienten mit PCNSV soll der *Liquor cerebrospinalis* pathologisch verändert sein (Salvarani et al., 2007). Typische Veränderungen sind eine milde lymphozytäre Pleozytose mit einer durchschnittlichen Zellzahl $<200 / \mu\text{l}$ (Néel und Pagnoux, 2009). Wenn die Pleozytose >250 Leukozyten / μl ist und das Verteilungsmuster vorwiegend polymorphkernige Zellen zeigt, ist dringend eine Infektion auszuschließen (Birnbach und Hellmann, 2009). Die Proteinkonzentration ist ebenfalls mäßig erhöht auf durchschnittlich 120 mg / dl . Selten zeigen sich positive oligoklonale Banden und eine erhöhte IgG-Synthese (Néel und Pagnoux, 2009).

Zum Ausschluss von Infektionen sind weitere Untersuchungen erforderlich: Antikörperindizes für Borrelien, FSME, Masern, Röteln, CMV, EBV, VZV, HSV sowie zusätzlich eine VZV-PCR. Eine Gramfärbung und Liquorkultur sollten erfolgen sowie die Bestimmung von ACE im Liquor. Zum Ausschluss einer malignen Ursache ist eine Zellzytologie erforderlich. Bei Kindern hat sich gezeigt, dass ein erhöhter Eröffnungsdruck vorliegt (Hajj-Ali et al., 2011), die Ursache dafür konnte bislang nicht geklärt werden (Twilt und Benseler, 2011) und ist bei Erwachsenen nicht untersucht.

Die Liquoruntersuchung soll eine gute Sensitivität haben. Dennoch ist eine lymphozytäre Pleozytose mit erhöhtem Gesamtprotein kein spezifischer Liquorbefund und kann bei einer Reihe anderer Erkrankungen auftreten (z.B. RCVS, M. Behcet, andere primäre Vaskulitiden mit Beteiligung des ZNS, Susac Syndrom und andere). Ein unauffälliger Liquor hat jedoch in Bezug auf das Vorliegen einer PCNSV einen hohen negativ prädiktiven Wert (Stone et al. 1994).

Tabelle 8 enthält eine Auflistung der zu untersuchenden Parameter im Liquor cerebrospinalis bei V.a. PCNSV (Berlit et al., 2012, Salvarani et al., 2007; Stone et al., 1994).

LABORUNTERSUCHUNGEN IM LIQUOR CEREBROSPINALIS**Zu untersuchende Laborparameter im Liquor cerebrospinalis bei Verdacht auf PCNSV**

Zellzahl, Protein, Glucose, Laktat

Oligoklonale Banden

Reiber-Schema

Antikörperindizes: Borrelien, FSME, Masern, Röteln, CMV, EBV, VZV, HSV

VZV-PCR

ACE

Gramfärbung und Liquorkultur

Zytologie

(Liquoreröffnungsdruck)

Die *Magnet Resonanz Tomographie (MRT)* ist eine Untersuchungsmethode mit bis zu 100% Sensitivität (Birnbauer und Hellmann, 2009; Néel und Pagnoux, 2009). Ein normaler Liquorbefund und ein unauffälliges MRT schließen eine PCNSV mit großer Sicherheit aus.

Charakteristische MRT-Befunde sind Veränderungen in der subkortikalen weißen Substanz, der tiefen grauen und der tiefen weißen Substanz und des cerebralen Kortex (Pomper et al., 1999). Cerebrale Ischämien kommen bei ca. 50% vor, das Verteilungsmuster ist unspezifisch. Meist handelt es sich jedoch um bilaterale kortikale und subkortikale Infarkte verschiedener Gefäßterritorien (Salvarani et al., 2007).

Intrazerebrale Massenläsionen kommen in ca. 5% vor und werden häufig für Neoplasien gehalten (Molloy et al., 2008b). Auch ein leptomeningeales Enhancement konnte bei PCNSV nachgewiesen werden, dies wurde teils mit einem besseren (Salvarani et al., 2008b), teils mit einem schlechteren Ergebnis assoziiert (de Boysson et al., 2014). Intrazerebrale Blutungen sind mit 12,2% ebenfalls nicht seltene MR-tomographische Präsentationen einer PCNSV (Salvarani et al., 2011b).

Eine kontrastmittelverstärkte, hochauflösende 3-Tesla MRT-Untersuchung (T2, T1 prä- und postkontrast und FLAIR) konnte anhand einer Kontrastmittelaufnahme in der Arterienwand exzentrische arteriosklerotische Plaques von konzentrischen entzündlichen

Veränderungen unterscheiden (Swartz et al., 2009). Weitere Untersuchungen implizierten, dass sich an der Kontrastmittelaufnahme der Arterienwand die Entzündungsaktivität ablesen lässt. Korrelierend mit einer klinischen Verbesserung und einer Normalisierung des Liquorbefundes konnte eine eindeutige Reduzierung der Kontrastmittelaufnahme der Gefäßwände nachgewiesen werden (Saam et al., 2009). Allerdings muss beachtet werden, dass somit noch keine Aussage darüber getroffen werden kann, welche Ursache dem inflammatorischen Prozess zugrunde liegt. Die Diagnose einer PCNSV kann aus dieser Untersuchung alleine nicht abgeleitet werden. Vielversprechend ist diese Methode jedoch zum Krankheitsmonitoring, Untersuchungen zu Sensitivität und Spezifität stehen aktuell noch aus.

Zusammenfassend ist der MRT-Befund typischerweise pathologisch und ein normales MRT macht die Diagnose einer PCNSV unwahrscheinlich, das Läsionsmuster hingegen ist wenig spezifisch. Histopathologische Untersuchungen von Hirngewebe von Patienten, die aufgrund des klinischen Bildes und der CCT- oder MRT-Befunde in Verdacht standen, eine PCNSV zu haben, sicherten in nur 28% eine PCNSV, 39% hingegen wiesen eine alternative Diagnose auf (Alrawi 1999).

Die *digitale Subtraktionsangiographie (DSA)* gilt als der diagnostische Goldstandard der Bildgebung für die Diagnose der PCNSV. Allgemein schwanken die Angaben zur Sensitivität der Untersuchung und liegen zwischen 40-90% (Hajj-Ali et al., 2011) bzw. 50-90% (Birnbäum und Hellmann, 2009). Die Sensitivität der DSA kann aber auch deutlich geringer sein, wenn vorwiegend kleine Gefäße betroffen sind (Calabrese 2003: 10-20% Sensitivität; Krämer und Berlit 2011a; Salvarani et al., 2008c) und die Gefäßgröße jenseits der Auflösungsstärke der DSA liegt (<500 µm im Durchmesser). In diesen Fällen liefert die DSA falsch negative Befunde. Man spricht von angiographisch negativer PCNSV (Salvarani et al., 2008c), wenn die Diagnose bioptisch gesichert wurde oder durch das klinische Bild und die übrigen Befunde als gesichert gelten kann.

Das typische angiographische Bild der PCNSV beinhaltet segmentale Stenosen neben normaler Gefäßweite oder dilatierten Bereichen, im Englischen „beading“ (zu Deutsch „Perlschnur“), in einem oder mehreren Gefäßen, zumeist bilateral (Alhabi 1994). Gerade bei diesem angiographischen Befund müssen sorgfältig alle Differentialdiagnosen, insbesondere das RCVS, erwogen werden, die einen ähnlichen Angiographiebefund aufweisen können (Tabelle 4, Erkrankungen mit pathologischem Angiographiebefund). Die Spezifität der Untersuchung wird mit 20-60% angegeben (Calabrese und Mallek 1988; Duna und Calabrese 1995; Salvarani et al., 2007; Stone et al., 1994).

Eine MR- oder CT-Angiographie ist weniger sensitiv als die DSA und kann nur Abnormalitäten der größeren Gefäße aufzeigen (Zuber 2008). Die MRA tendiert zudem dazu, Stenosierungen übertrieben darzustellen (Salvarani et al., 2007; Stone et al., 1994). Liegt bei pathologischem MRT-Befund eine normale MRA oder CTA vor, so ist die Durchführung einer DSA indiziert.

Trotz des vorhandenen Eingriffsrisikos, das je nach Zentrum variiert, und der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität hat die konventionelle Angiographie in der Abklärung der PCNSV weiterhin eine eindeutige Schlüsselstellung. Das Ergebnis muss immer im erweiterten Kontext (Klinik, weitere Befunde) betrachtet werden. Die Beurteilung durch einen erfahrenen Neuroradiologen ist erforderlich.

Die *bioptische Sicherung* einer PCNSV stellt den heutigen diagnostischen Goldstandard dar, da das Risiko einer nicht indizierten langfristigen immunsuppressiven Therapie höher eingeschätzt wird als das periinterventionelle Risiko einer Hirnbiopsie (Berlit 2009). Die Diagnose der PCNSV basierend auf MRT, konventioneller Angiographie und Liquoruntersuchung ohne Durchführung einer Biopsie führt häufig zu Fehldiagnosen (Berlit 2010). So wurde nachgewiesen, dass bei klinisch und bildmorphologisch hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen einer PCNSV dennoch bei einem hohen Prozentsatz (39%) eine alternative Diagnose nachgewiesen werden konnte, darunter Infektionen, Abszesse und Neoplasien (Alrawi et al., 1999).

Die Biopsieentnahme sollte an einer mit geringem periinterventionellem Risiko zugänglichen Stelle erfolgen, wo bildmorphologisch ein pathologischer Befund (MRT, MRA oder DSA) nachgewiesen werden konnte. Ist dies nicht möglich, sollte die Biopsie an der Spitze des Temporallappens (Calabrese et al., 1997) oder im Bereich des Frontallappens der nicht dominanten Hemisphäre (Giannini et al., 2012) entnommen werden. Jedoch enthalten diese „blinden“ Biopsien selten einen positiven Befund (Miller et al., 2009). Kontrovers wird diskutiert, ob die Biopsie leptomeningeale Anteile enthalten sollte (PRO: Calabrese et al., 1997; Giannini et al., 2012, Miller et al., 2009) oder ob der histopathologische Befund bei ausschließlicher Untersuchung des Hirnparenchyms die gleiche Sensitivität aufweist (PRO: Alrawi et al., 1999). Auch herrscht Uneinigkeit, ob die Biopsie offen oder stereotaktisch erfolgen sollte.

Aufgrund des segmentalen Gefäßbefalls und der teilweise fokalen Verteilung ist die Sensitivität gering und die Wahrscheinlichkeit eines negativen Befundes liegt bei 50% (Calabrese und Mallek, 1988; Duna und Calabrese, 1995; Lie et al., 1992; Salvarani et al., 2007). In einer post mortem Untersuchung konnte eine Rate von 25% falsch negativer Befunde nachgewiesen werden (Cupps et al., 1983).

Die *histopathologische Bestätigung* einer cerebralen Vaskulitis erfordert das Vorhandensein vaskulozentrischer transmuraler Inflammation mit Zerstörung der Gefäßwand mit oder ohne fibrinoider Nekrose der Gefäßwand (Giannini et al., 2012). Es gibt 3 histopathologische Muster: granulomatös, lymphozytär und nekrotisierend.

Die granulomatöse Form bildet die größte Gruppe mit >50% (Giannini et al., 2012, Salvarani et al., 2012) und in wiederum 50% dieser Fälle können zusätzlich β -Amyloid-Ablagerungen nachgewiesen werden. Die zweitgrößte Gruppe ist die lymphozytäre Form mit 20-28% (Giannini et al., 2012) und die kleinste Gruppe die nekrotisierende Form mit 14% (Salvarani et al., 2012) bzw. 22% (Giannini et al., 2012). Diese Befunde bilden konstant das histopathologische Verteilungsmuster zu Miller 2009 ab (Miller et al., 2009).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Biopsie weiterhin den diagnostischen Goldstandard der PCNSV darstellt, um die Diagnose zu bestätigen und andere Erkrankungen auszuschließen. Zielführend sind gezielte Biopsien mit leptomeningealen und parenchymatösen Anteilen. Zu beachten ist jedoch, dass die histopathologische Untersuchung zwar die Vaskulitis als solche, nicht jedoch die Ätiologie nachweisen kann. Eine sekundäre cerebrale Vaskulitis auf dem Boden einer der bereits beschriebenen Ursachen muss ausgeschlossen werden. Erst dann kann die Diagnose einer PCNSV gestellt und die Therapie eingeleitet werden.

EINTEILUNG DER PCNSV IN UNTERGRUPPEN ANHAND VERSCHIEDENER DIAGNOSTISCHER UND KLINISCHER PARAMETER

Unterteilungen in Untergruppen wurden von verschiedenen Autoren anhand diagnostischer Parameter und klinischer Ergebnisse vorgenommen (Giannini et al., 2012; Hajj-Ali et al., 2011; Salvarani et al., 2012), in denen es Überschneidungen und Unterschiede gibt. Die Unterteilungen von Giannini und Salvarani entsprechen einander, Hajj-Alis Untergruppen orientieren sich vorwiegend an histopathologischen und MRT-Befunden. Er hält eine Subgruppierung mit den Merkmalen Involvierung des Myelons, leptomeningeales Enhancement und angiographische negative PCNSV für nicht zielführend. Im Folgenden wird die Unterteilung nach Giannini und Salvarani dargestellt (Giannini et al., 2012, Salvarani et al., 2012).

PCNSV des Myelons oder mit Involvierung des Myelons

In seltenen Fällen (5%) kommt es bei der PCNSV zu einer Beteiligung des Myelons und hier bevorzugt im Bereich des thorakalen Abschnitts (Salvarani et al., 2008d). Selten kann

auch ohne intrazerebrale Beteiligung ein ausschließlicher Befall des Myelons bei PCNSV vorliegen (Goertz et al., 2009; Yoong et al., 1993).

Angiographie-negative, Biopsie-positive PCNSV

Diese Untergruppe leitet sich von einer Befundkonstellation ab, die dadurch zustande kommt, dass die betroffenen Gefäße (sehr kleine Arterien und Arteriolen) im Durchmesser unterhalb der Auflösbarkeit der konventionellen DSA liegen (Calabrese 2003; Krämer und Berlit 2011a; Salvarani et al., 2008c), während die Biopsie gerade diese Veränderungen erfasst. Typischerweise präsentieren sich diese Patienten mit kognitiven Einschränkungen, weisen im Liquor eine höhere Zellzahl und Proteinkonzentration auf, haben im MRT Kontrastmittelanreicherungen leptomeningeal und parenchymatös, zeigen eine gutes Therapieansprechen und haben ein gutes Outcome (Giannini et al., 2012; Salvarani et al., 2012). Ihr Anteil an der gesamten Patientengruppe soll nach Giannini ca. 8% betragen.

Im Vordergrund stehendes leptomeningeales Enhancement

Auch hier sind ausschließlich kleine Gefäße betroffen. MR-tomographisch war bei 50% die leptomeningeale Kontrastmittelanreicherung der einzige pathologische Befund. In DSA und / oder MR-Angiographie zeigten sich keine Auffälligkeiten. Bioptisch ließ sich die PCNSV bei allen Patienten bestätigen, das vorherrschende histopathologische Muster war granulomatös mit β -Amyloidablagerungen. Klinisch präsentieren sich die Patienten mit einem akuten Krankheitsbeginn mit Kopfschmerzen, kognitiver Einschränkung und fokalen Defiziten. Die Patienten zeigen ein gutes Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie mit einem guten Outcome, es gab keine Todesfälle (Salvarani et al., 2008b).

Granulomatöse PCNSV mit β -Amyloid-Ablagerungen

25% der Patienten mit bioptisch gesicherter PCNSV weisen β -Amyloid-Ablagerungen auf, zumeist zusammen mit der granulomatösen Form. MR-tomographisch finden sich meningeale Kontrastmittelanreicherungen. Die Patienten sind älter, haben häufiger andere Komorbiditäten und zeigen einen monophasischen Verlauf mit gutem Therapieansprechen (Giannini et al., 2012; Salvarani et al., 2012).

Rasch progressive PCNSV

Charakteristisch sind multiple und bilaterale Läsionen der großen intrakraniellen Gefäße sowie multiple cerebrale Ischämien. Das vorherrschende histopathologische Muster ist granulomatös und nekrotisierend bei jedoch geringer Anzahl an durchgeführten Biopsien. Der Angiographiebefund ist bilateral in 100% typisch für eine Vaskulitis in Bezug auf große und kleine Gefäße. MR-tomographisch sind bei 90% multiple cerebrale Ischämien und bei

10% eine meningeale Kontrastmittelanreicherung nachweisbar, aber keine intrazerebrale Blutung. Klinisch zeichnet sich diese Untergruppe bei gleicher Symptomkonstellation (Kopfschmerzen, kognitive Defizite und fokale neurologische Ausfälle) durch einen rasch progressiven Verlauf, schlechtes Therapieansprechen auf die herkömmlichen Immunsuppressiva und einen letalen Verlauf in 10 von 11 Fällen aus (Salvarani et al., 2011a).

Tumor like Mass Lesion – tumorartig imponierende Massenläsion

Ca. 4% der Patienten mit PCNSV weisen eine isolierte tumorartig imponierende Massenläsion auf. Eine Exzision der Läsion hat sich als kurativ erwiesen. Um diese mit den potentiellen Folgen zu vermeiden ist initial eine aggressive immunsuppressive Therapie mit erwiesenem gutem Ansprechen vorzuziehen (Molloy et al., 2008b).

PCNSV mit intrakranieller Blutung

Ca. 8% (Salvarani et al., 2007) bis 12% (Salvarani et al., 2011b) der Patienten mit PCNSV weisen bei Diagnosestellung oder in zeitlicher Nähe dazu eine intrakranielle Blutung auf (12 von 16 Patienten mit intrakranieller Hämorrhagie, 4 von 16 Patienten mit SAB). Es zeigt sich eine weibliche Prädominanz. Klinisch weisen diese Patienten weniger kognitive Einschränkungen, fokale Defizite und Schlaganfälle auf. Das histopathologisch vorherrschende Muster (eingeschränkt verwertbar bei nur 4 Biopsien in 16 Patienten) ist nekrotisierend (3 von 4) (Salvarani et al., 2011b).

THERAPIE, THERAPIEMONITORING, OUTCOME UND PROGNOSE

Das *therapeutische Vorgehen* bei der PCNSV orientiert sich an den von Mukhtyar et al. 2009 herausgegebenen EULAR Empfehlungen für das therapeutische Vorgehen bei systemischer primärer Vaskulitis der kleinen und mittleren Gefäße und bildet sich in den Leitlinien der DGN zur zerebralen Vaskulitis (Berlit et al., 2012) ab. Die therapeutischen Empfehlungen sind in Tabelle 9 dargestellt.

THERAPIEEMPFEHLUNGEN BEI VASKULITIS**EULAR Therapieempfehlungen bei systemischer primärer Vaskulitis der kleinen und mittleren Gefäße nach Mukhtyar et al. 2008**

Eine Kombination aus Cyclophosphamid (intravenös oder oral) und Glukokortikoiden zur Remissionsinduktion bei generalisierter primärer Vaskulitis der kleinen und mittleren Gefäße

Eine Kombination aus Methotrexat (oral oder parenteral) und Glukokortikoiden zur Remissionsinduktion als eine weniger toxische Alternative zu Cyclophosphamid in ANCA-assoziierten Vaskulitiden, die keine Organ- oder Lebensbedrohung darstellen

Hochdosierte Glukokortikoide als einen wichtigen Anteil bei der Remissionsinduktion

Eine remissionserhaltende Therapie mit niedrig dosierten Glukokortikoiden in Kombination mit entweder Azathioprin oder Leflunomid oder Methotrexat

Zur Remissionsinduktion wird eine Kombination aus Glukokortikoiden und Cyclophosphamid bei schweren Verläufen, alternativ bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden mit weniger schweren Verläufen mit Glukokortikoiden und Methotrexat, empfohlen. Auch hochdosierte intravenöse Glukokortikoide können hier eingesetzt werden. Zur Remissionserhaltung werden niedrig dosierte Glukokortikoide in Kombination mit Azathioprin oder Leflunomid oder Methotrexat empfohlen.

Auch bei der PCNSV haben Glukokortikoide alleine oder kombiniert mit Cyclophosphamid mit einer Responserate von 81% in beiden Gruppen gute Ergebnisse erzielt (Salvarani et al., 2007). Salvarani et al. 2012 empfehlen für die PCNSV initial orales Prednison mit 1 mg / kg / Tag. Sollte es darunter nicht zu einer sofortigen klinischen Besserung kommen, sollte mit Cyclophosphamid begonnen werden. Hier hat sich eine systemische Gabe als Stoßtherapie in 4-wöchentlichen Zyklen (0,75 mg / m² KOF je Zyklus) bewährt und als sicherer als die orale Gabe erwiesen (2 mg / kg / Tag über 3-6 Monate) (Mukhtyar et al., 2009). Im Falle eines progressiven und potentiell lebensbedrohlichen Verlaufs kann unmittelbar nach Diagnosesicherung mit einer Kortisonstoßtherapie (1 g Methylprednisolon pro Tag über 3 Tage) und Cyclophosphamid begonnen werden, ohne dass dies

nachweislich wirksamer ist als orale Glukokortikoide in Kombination mit Cyclophosphamid (Salvarani et al., 2007). Kortisonstoßtherapien können auch bei wieder aufflackernder Krankheitsaktivität eingesetzt werden. Zur Remissionserhaltung werden niedrig dosierte orale Glukokortikoide zusammen mit Azathioprin (1-2 mg / kg / Tag), Methotrexat (20-25 mg / Woche zusammen mit Folsäuresubstitution) oder Mycophenolat Mofetil (1-2 g / Tag) für die Dauer von 12-18 Monaten eingesetzt.

Birnbaum und Hellmann 2009 empfehlen ein etwas anderes Vorgehen: unmittelbar nach Diagnosesicherung wird ein Therapiebeginn mit oralem Cyclophosphamid (2 mg / kg / Tag) und oralem Prednisolon (1 mg / kg / Tag) empfohlen. Cyclophosphamid soll für 3-6 Monate bis zum Erreichen einer Remission gegeben werden. Die Remissionserhaltung unterscheidet sich bezüglich der verwendeten Immunsuppressiva nicht von der von Salvarani empfohlenen Vorgehensweise, jedoch wird die Fortführung der Therapie für 2-3 Jahre befürwortet. Handelt es sich um einen progressiven und potentiell lebensbedrohlichen Verlauf, sollte auch hier eine Kortisonstoßtherapie (3 x 1 g Methylprednisolon) mit oralem Ausschleichen erfolgen (Prednison 1 mg / kg / Tag für einen Monat, dann langsames Ausschleichen über 12 Monate).

Die Wirkung von Infliximab, Rituximab und Etanercept ist unzureichend untersucht.

Einheitlich wird unter immunsuppressiver Therapie eine *Pneumocystis carinii* Prophylaxe mit Cotrimoxazol 1 Tablette / Tag (Trimethoprim 80 mg und Sulfamethoxazol 400 mg) angeraten. Zur Vermeidung steroidinduzierter Komplikationen sollte bei bekannter gastralischer Empfindlichkeit oder bei Bedarf eine magenschützende Komedikation gegeben werden, in jedem Fall ist eine Vitamin D- und Calciumsubstitution indiziert, ggf. auch der Einsatz von Bisphosphonaten.

Die Therapie mit Cyclophosphamid ist mit unerwünschten Wirkungen (Myelosuppression, gastrointestinale Probleme, Haarausfall, Zystitis) und potentiell schweren Folgeerkrankungen (Harnwegskarzinom, Leukämie) assoziiert. Das Vorliegen einer floriden Infektion stellt eine absolute Kontraindikation dar. Diesem Risikoprofil entsprechend muss bei der Diagnosestellung extreme Sorgfalt zur Vermeidung von Fehldiagnosen und damit verbundener nicht indizierter Therapie verwendet werden.

Für das *Therapiemonitoring* und die Einschätzung, ob eine Remission erreicht ist und erhalten werden kann, oder ob ein erneutes Aufflammen der Erkrankung vorliegt, fehlt ein aussagekräftiger, einfach zu handhabender, wenig invasiv erhältlicher Parameter.

Klinisch kann es zu einer Besserung der Kopfschmerzen und der kognitiven Defizite kommen, einmal stattgehabte neurologische Funktionsausfälle wie z.B. eine Hemiparese

im Rahmen einer cerebralen Ischämie können sich im üblichen Rahmen zurückbilden, häufig bleiben jedoch unabhängig von der weiteren Erkrankungsaktivität Residuen bestehen.

Es konnte gezeigt werden, dass es unter Therapie zu einer Normalisierung der Liquorparameter kommt, so diese initial pathologisch verändert waren (Oliviera et al., 1994). Im MRT sollte es unter der Annahme einer Remission zumindest nicht zu einem Auftreten neuer Läsionen kommen. Möglicherweise kann mit einer seriell hochauflösenden (3 Tesla) MRT-Untersuchung die Darstellung der Gefäßwand Aufschluss über die noch vorhandene Entzündungsaktivität geben, hier stehen entsprechende Untersuchungen noch aus.

Die Empfehlung für ein Therapiemonitoring lautet zum jetzigen Zeitpunkt: serielle MRT- und MRA-Untersuchungen, zunächst 4-6 Wochen nach Therapiebeginn, dann alle 3-4 Monaten für 12 Monate oder bei Auftreten neuer Symptome sowie regelmäßige klinisch-neurologische Untersuchungen. Sollte es zu einer klinischen Verschlechterung trotz unveränderten MRT-Befundes kommen, sind eine erneute Untersuchung des Liquors und gegebenenfalls auch eine DSA indiziert. Bei Patienten, deren Diagnose nicht bioptisch gesichert wurde – obwohl dies empfehlenswert erscheint - und die unter Immunsuppression eine Verschlechterung erfahren, sollte eine Biopsie erfolgen (Salvarani et al., 2012).

Aufgrund der potentiell schwerwiegenden Folgen im Sinne weiterer neurologischer Ausfallserscheinungen ist es das Ziel jeder Behandlung, Rezidive zu vermeiden.

Prognostische Daten leiten sich vorwiegend aus der Fallserie mit 101 Patienten von Salvarani et al. 2007 ab. Die Rezidivrate lag bei 25% (Salvarani et al., 2007) bis 27% (de Boysson et al., 2014), 6% (de Boysson et al., 2014) bis 17% (Salvarani et al., 2007) der Patienten starben. Eine höhere Rezidivrate war in unterschiedlichen Untersuchungen mit unterschiedlichen Faktoren assoziiert: 30% bei Befall größerer Gefäße (Salvarani et al., 2007), 30% bei Befall kleinerer Gefäße (Mac-Laren et al. 2005) und 80%, wenn MR-tomographisch ein meningeales Enhancement nachgewiesen wurde (de Boysson et al., 2014). Bei Salvarani et al. traten 50% der Rezidive unter bestehender immunsuppressiver Therapie und 50% nach beendeter Immunsuppression auf. Die Zusammenhänge zwischen Therapie (Remissionsinduktion, Remissionserhaltung) und einer erneuten Erkrankungsaktivität wurden nicht erfasst.

Insgesamt hat sich das *Outcome* nach aktueller Studienlage (Kraemer und Berlit, 2011a; Salvarani et al., 2007) gebessert gegenüber früheren Beobachtungen (Calabrese und Mallek, 1988). Lediglich bei rasch progressiven Verläufen einer PCNSV fand sich eine sehr hohe Mortalität (10 von 11) (Salvarani et al., 2011).

I.2 HLA-TYPISIERUNG BEI PRIMÄRER CNS VASKULITIS (PCNSV)

HLA – HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN, MHC – MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX UND DAS MICA-GEN – MHC CLASS I CHAIN RELATED GENE A

HLA-Moleküle werden durch eine Vielzahl von Genen im Bereich der MHC-Region (Major Histocompatibility Complex) auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 (6p21.3) kodiert. Die MHC-Region umfasst 3600 kb und beinhaltet 3 Klassen von MHC-Genen: Klasse I Gene kodieren die HLA-A, -B, -C Moleküle, Klasse II Gene kodieren die HLA-DP, -DQ und -DR Moleküle und Klasse III Gene kodieren verschiedene Moleküle wie Faktoren des Komplement-Systems, den Tumor-Nekrose-Faktor oder Hitzeschockproteine.

Ca. 40% der Gene in der MHC-Region kodieren Bestandteile des Immunsystems, daher erscheint der Beitrag dieser Gene sehr wichtig in Bezug auf Erkrankungen zu sein, die eine immunologische Komponente haben (The MHC Sequencing Consortium 1999). Die Proteine des HLA-Systems sind hochpolymorphe Moleküle der Zellmembran, die Peptide binden und diese den T-Zellen präsentieren.

HLA-Klasse-II-Moleküle werden auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen (Makrophagen, dendritischen Zellen, B-Zellen) exprimiert. Die antigenpräsentierende Zelle (APC) kann aus aufgenommenen Antigenen Peptidfragmente bilden und diese, eingebettet in HLA-Proteine, auf der Oberfläche naiven T-Zellen (CD4+) präsentieren. T-Zell-Rezeptoren erkennen das Peptidfragment und induzieren eine klonale Selektion der B-Zelle und ihre weitere Differenzierung zur Plasmazelle. Es folgt die Ausschüttung von IgM-Pentameren, die gegen das ursprüngliche antigene Epitop gerichtet sind. Somit spielen HLA-Moleküle eine entscheidende Rolle bei der T-Zell-vermittelten Immunantwort (Klinke und Silbernagl, 2001).

MHC Klasse I Gene kodieren typischerweise polymorphe, Peptid-bindende Ketten, die überall vorkommen und das Erkennen intrazellulärer Antigene durch zytotoxische T-Zellen vermitteln. Hierzu zählt auch das MICA-Gen, welches in der Nähe von HLA-B lokalisiert ist (Bahram et al., 1994). Verschiedene Gen-Varianten konnten hier mit einer Suszeptibilität für Psoriasis und Psoriasis-Arthritis assoziiert werden, die Ausstoßung von MICA-induzierten Antikörpern mit der Progression einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz in ein Multiples Myelom (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/100507436>).

Die drei potentiellen Mechanismen HLA-assoziiierter Erkrankungen sind 1. molekulare Mimikry, 2. wenn HLA-Moleküle als Rezeptoren für Mikroben und Medikamente fungieren und 3. die physikalische Nachbarschaft eines krankheitsassoziierten Non-HLA-Gens zu einem HLA-Allel.

HLA-TYPISIERUNG IN VASKULITIDEN

Die Anfälligkeit für autoimmunologische Erkrankungen unterliegt einem starken Einfluss durch die Gene innerhalb des Major Histocompatibility Complex. Für viele Autoimmunerkrankungen konnte eine Assoziation mit einem HLA-Typ nachgewiesen werden (z.B. für Multiple Sklerose, Myasthenia Gravis, Diabetes mellitus).

Auch für Kollagenosen und Vaskulitiden wurden solche Assoziationen gefunden. Im Folgenden soll beispielhaft auf die vorliegenden Erkenntnisse in Bezug auf eine HLA-Typisierung bei primären und zum Teil auch bei sekundären Vaskulitiden eingegangen werden.

Für keine der angeführten Erkrankungen konnte ein einzelnes krankheitsverursachendes Gen nachgewiesen werden, für alle gibt es Hinweise auf eine HLA-Assoziation. Häufig handelt es sich um ein sehr heterogenes Bild der Untersuchungsergebnisse. Für einige Erkrankungen konnten Zusammenhänge zwischen HLA-Typ und Therapieansprechen (Riesenzellarteriitis) oder HLA-Typ und Krankheitsaktivität (Granulomatose mit Polyangiitis) aufgezeigt werden, so dass neben einem ätiologisch-pathogenetischen Wissenszuwachs auch ein klinisch-praktischer Wissensvorteil potentiell genutzt werden kann.

Die *Takayasu Arteriitis*, auch „pulseless disease“ genannt, ist eine chronisch-entzündliche, granulomatöse, panarteriitische Erkrankung der Aorta und deren großer Äste, kann aber auch die proximalen Pulmonalarterien, die Koronararterien und Nierenarterien betreffen. Vorwiegend erkranken junge Frauen.

Für die Takayasu Arteriitis wurde eine genetische Prädisposition aufgrund ethnischer Häufungen und Fallberichten zu eineiigen Zwillingen (Numano et al., 1978) vermutet. Es ließ sich eine Assoziation mit HLA-B52 (Isohisa et al., 1978; Naito et al., 1978) und später auch mit HLA-B39.2 (Yoshida et al., 1993) nachweisen, die sich in verschiedenen Untersuchungen bestätigte). 1998 konnte gezeigt werden, dass auch eine Region in der Nähe des MICA-Gens (MHC class I chain-related Gene A) krankheitsassoziiert ist, ohne dass HLA-B52 positiv ist (Kimura et al., 1998). 2012 konnte eine weitere HLA-Assoziation mit HLA-B67 nachgewiesen werden (Takamura et al., 2012).

In einigen anderen Populationen (kaukasisch, mexikanisch, koreanisch, chinesisch) bestätigten sich die Ergebnisse der japanischen Untersuchungen nicht und es fanden sich andere HLA-Assoziationen.

Für Japaner konnte eine Assoziation zwischen der Takayasu Arteriitis und HLA-B52, HLA-B39.2 und HLA-B67 mit einer gewissen Konsistenz nachgewiesen werden, wobei HLA-B52

als klassisches Risiko-Allel mit auch klinisch schwererem Krankheitsverlauf gilt.

Bei der *Riesenzellarteriitis* handelt es sich um eine Panarteriitis mit entzündlichen mononukleären granulomatösen Infiltraten und Riesenzellen in der Gefäßwand. Sie ist die am häufigsten auftretende Vaskulitis und befällt charakteristischerweise einen oder mehrere Äste der Arteria carotis, insbesondere die Arteria temporalis.

Die meisten Studien konnten eine Assoziation der Riesenzellarteriitis mit HLA-DRB1*04 aufzeigen (Dababneh et al., 1998; Rauzy et al., 1998; Weyand et al., 1992 und 1994), die auch unter Verwandten ersten Grades nachgewiesen wurde (Wernick et al., 1994). Lag diese Assoziation vor, erhöhte sich auch das Risiko für visuelle Komplikationen (Gonzalez-Gay et al., 2000). Auch konnte für diesen HLA-Typ ein schlechteres Ansprechen auf eine Glukokortikoidtherapie nachgewiesen werden (Rauzy et al., 1998). Beide Konstellationen lassen auf potentiell schlechtere klinische Ergebnisse schließen.

Auch für die Riesenzellarteriitis konnte (wie für die Takayasu Arteriitis) eine von der HLA-DRB1*04-Assoziation unabhängige Assoziation mit dem MICA-Gen nachgewiesen werden (Gonzalez-Gay et al., 2007).

Die *Polyarteriitis nodosa* ist eine nekrotisierende Vaskulitis, die bevorzugt Gefäßbifurkationen befällt mit den Folgen von Aneurysmen, Thrombosen und Ischämien.

Für die Polyarteriitis nodosa gibt es bislang wenig Erkenntnisse in Bezug auf eine HLA-Assoziation, die wenigen Untersuchungen sind größtenteils Fallberichte und beziehen sich auf komorbide Zustände mit Spondylarthritis, assoziiert mit HLA-B39 (Nakano et al., 2012), mit Spondylitis ankylosans, assoziiert mit HLA-B27 (Galeazzi et al., 1996) oder mit juveniler rheumatoider Arthritis, assoziiert mit HLA-B15 DR5.

Beim *Kawasaki Syndrom* handelt es sich um eine systemische Vaskulitis, an der vorwiegend Kinder erkranken. Es handelt sich um eine Vaskulitis mit systemischen Begleitsymptomen wie Fieber und Hauterscheinungen. Gefürchtet sind deren kardiale Komplikationen (Herzinfarkt, Koronararterienaneurysma etc.) infolge eines Befalls der Koronararterien.

Erstmals dokumentiert wurde in einer japanischen Population 1978 eine HLA-BW22-Assoziation nachgewiesen (Kato et al., 1978), die in einer kaukasischen Bevölkerung nicht bestätigt wurde (Krensky et al., 1981). Ein konsistentes Ergebnis wurde auch in weiteren Untersuchungen nicht gefunden.

Bei den primären systemischen Vaskulitiden der kleinen Gefäße findet eine Unterteilung in *ANCA-assoziierte und immunkomplex-assoziierte Vaskulitis* statt (Jenette et al., 2012). Die

ANCA-assoziierte Vaskulitis beinhaltet drei klinische Syndrome: die *Granulomatosis mit Polyangiitis* (früher Wegener Granulomatose), die *mikroskopische Polyangiitis* und das *Churg-Strauss Syndrom*.

Bezüglich der HLA-Assoziation soll an dieser Stelle exemplarisch vorwiegend auf die *Granulomatosis mit Polyangiitis* eingegangen werden, welche klinisch durch eine nekrotisierende granulomatöse Entzündung des oberen und unteren Respirationstraktes, durch Glomerulonephritis und Vaskulitis gekennzeichnet ist. Durchgeführte HLA-Analysen ergaben ein breites Spektrum an Ergebnissen. 1981 wurde erstmals ein vermehrtes Auftreten von HLA-B7 und –B8 bei Patienten beobachtet (Beigel et al., 1981), 1983 dann eine HLA-DR2-Assoziation nachgewiesen (Elkon et al., 1983). Im Jahr 1992 wurde ein signifikant häufigeres Vorkommen von HLA-DQw7 gefunden, zudem hatten Patienten mit einem HLA-DR4-DQw7-Haplotyp nur passager laborchemisch erhöhte ANCA-Werte, wohingegen Patienten mit dem Haplotyp HLA-DR2 eher dauerhaft erhöhte ANCA-Werte aufwiesen (Spencer et al., 1992). Dies legte die Vermutung nahe, dass der HLA-Typ nicht nur mit der individuellen Anfälligkeit für die Granulomatosis mit Polyangiitis, sondern auch mit der Dauer der systemischen Immunantwort assoziiert ist. 1995 konnte wiederum ein signifikant geringeres Vorkommen von HLA-DR13DR6 als in Kontrollen nachgewiesen werden (Hagen et al., 1995), was später von anderen Arbeitsgruppen bestätigt wurde. 2004 wurde in Bochum eine Assoziation mit HLA-DPB1*0401 nachgewiesen (Jagiello et al., 2004), was die bis dato deutlichste Verbindung zwischen einer Genomregion innerhalb des MHC-Komplexes und der Granulomatosis mit Polyangiitis darstellt. 2012 konnte schließlich mit einer genomweiten Assoziationsstudie nachgewiesen werden, dass sowohl für die MHC-Region als auch für andere Genorte Verknüpfungen mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis bestehen. Vielmehr konnte aber gezeigt werden, dass die Granulomatosis mit Polyangiitis und die mikroskopische Polyangiitis genetisch unterschiedlich sind. Die stärkste genetische Verknüpfung bestand mit der Antigenspezifität von ANCA, nicht mit einem klinischen Syndrom. So war Anti-PR3-ANCA mit HLA-DP assoziiert, während Anti-MPO-ANCA mit HLA-DQ assoziiert war (Lyons et al., 2012).

Die aktuelle Befundlage ist heterogen und inkonsistent, eine genetische Mitbeteiligung an der Krankheitsentstehung jedoch wahrscheinlich.

Bei der *rheumatoiden Vaskulitis* handelt es sich um eine extraartikuläre systemische Manifestation der rheumatoiden Arthritis, die häufig im Kontext anderer extraartikulärer Manifestationen auftritt. Es können die Haut, die peripheren Nerven aber auch innere Organe oder selten das zentrale Nervensystem betroffen sein.

In einer Metaanalyse konnten für die rheumatoide Vaskulitis drei spezifische Genotypen des HLA-DRB1 „shared epitope“ nachgewiesen werden: *0401/*0401, *0401/*0404 und *0101/*0401 (Gorman et al., 2004). Eine andere Studie konnte eine neue Assoziation mit HLA-C3 nachweisen, die nicht durch ein Kopplungs-Ungleichgewicht mit HLA-DRB1 bedingt ist (Turesson et al., 2006).

Beim *M. Behcet* handelt es sich um eine Multisystem-Vaskulitis mit oralen und genitalen Ulzerationen, Augen- und Hautbeteiligung. Das zentrale Nervensystem kann betroffen sein. Die Genese verbleibt unklar, autoimmunologische und autoinflammatorische Prozesse oder beides werden diskutiert.

1974 begann Ohno mit Veröffentlichungen zu HLA-Assoziationen, 1982 konnte er in einer größeren Behcet-Population eine Assoziation für HLA-B5 und -Bw51 nachweisen (Ohno et al., 1982). Durch weitere Untersuchungen wurde bestätigt, dass die genetisch bedingte Anfälligkeit für die Behcet-Erkrankung in der MHC-Region liegt und mit HLA-B*51 assoziiert ist, insbesondere mit dem Subtyp HLA-B*5101/B*510101. Auch andere HLA-Typen zeigten sich unabhängig von HLA-B*51 (HLA-B51 negativ) mit der Behcet-Erkrankung assoziiert (HLA-A*26, HLA-B*15, HLA-B*5701 und TNF- α 1031C, MICA) (Mizuki et al., 1997; Piga und Mathieu, 2011).

II MATERIAL UND METHODEN

II.1 STUDIENDESIGN

Es handelt sich um eine multizentrische Fall-Kontroll-Studie mit drei rekrutierenden Kliniken (Alfried Krupp Krankenhaus in Essen, Neurologie; Universitätsklinikum Essen-Duisburg, Neuropathologie; Universitätsmedizin Göttingen, Neuropathologie). Zuständig für die HLA-Analyse war das Universitätsklinikum Essen-Duisburg, Institut für Transfusionsmedizin.

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung von Patientendaten anhand der Aktenlage, bei stationären Patienten auch durch persönliche Befragung und anhand aktueller Befunde. Zum Teil wurde eine telefonische Erfassung des klinischen Outcomes durchgeführt, wenn die Aktenlage nicht aktuell war. Dies war entweder der Fall, wenn kein klinisches Follow up zum Erstbefund dokumentiert war oder wenn der letzte klinische Befund nicht innerhalb des Rekrutierungszeitraumes lag. Das Ausmaß der Beeinträchtigung wurde anhand der Modified Ranking Scale (Tabelle 10) zu Beginn der Erkrankung und bei der letzten klinischen Untersuchung retrospektiv erfasst. Den Patienten wurde eine Blutprobe entnommen anhand derer eine HLA- Typisierung durchgeführt wurde.

TABELLE 10

MODIFIED RANKING SCALE

Modified Ranking Scale	
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung → Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten
2	Leichte Beeinträchtigung → Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt
3	Mittelschwere Beeinträchtigung → Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen
4	Höhergradige Beeinträchtigung → Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen
5	Schwere Behinderung → Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe
6	Tod

II.2 DAS PATIENTENKOLLEKTIV - EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN FÜR DAS PCNSV-KOLLEKTIV

Eingeschlossen wurden weibliche und männliche Probanden mit einem Mindestalter von 18 Jahren und der Verdachts- oder Zuweisungsdiagnose einer PCNSV. Es erfolgte die Aufteilung der Probanden in zwei Gruppen:

Gruppe 1 (PCNSV-Kollektiv):	-PCNSV entsprechend den Leitlinien der DGN
Gruppe 2 (Non-PCNSV-Kollektiv):	-PCNSV-Verdacht nicht bestätigt -alternative Diagnose

Entsprechend den Leitlinien der DGN (Berlit 2012, Leitlinien der DGN, zerebrale Vaskulitis) mussten mindestens drei der vier im Folgenden genannten Kriterien erfüllt sein (Tabelle 11):

TABELLE 11

DIAGNOSEKRITERIEN FÜR DIE PRIMÄRE ZNS-VASKULITIS

Diagnosekriterien für die Primäre ZNS-Vaskulitis (PCNSV) nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Berlit et al., 2012)
klinische Symptome einer multifokalen oder diffusen ZNS-Erkrankung mit rezidivierendem oder progredientem Verlauf
zerebrale Angiographie, Liquor und MRT mit Befunden, die die Diagnose einer Vaskulitis unterstützen
Ausschluss einer zugrundeliegenden systemischen Infektion oder Entzündung (systemische Symptome und / oder BSG- / CRP-Erhöhung möglich)
histologischer Nachweis einer leptomeningealen oder parenchymatösen Vaskulitis und Ausschluss einer Infektion, Neoplasie oder anderen primären Gefäßerkrankung

Das Non-PCNSV-Kollektiv setzte sich aus den Probanden zusammen, die die o.g. Kriterien nicht erfüllten und wo eine andere Erkrankung diagnostiziert wurde. Eine ABRA wurde als eigene Entität im Kollektiv der Differentialdiagnose (Non-PCNSV) geführt.

Ausschlusskriterien für das PCNSV-Kollektiv waren andere die Symptomatik erklärende Erkrankungen des ZNS oder ein schweres hirnganisches Psychosyndrom mit fehlender Einwilligungsfähigkeit, wenn das Einverständnis durch den gesetzlichen Betreuer nicht zu erhalten war.

II.3 STUDIENBEDINGTE MAßNAHMEN AN DEN PROBANDEN

Alle Probanden erhielten eine reguläre medizinische Behandlung (Diagnostik und Therapie) entsprechend der jeweiligen Diagnose und unabhängig von der Teilnahme an der Studie. Es erfolgte keine pharmakologische Intervention.

Von jedem Probanden wurden retrospektiv, soweit verfügbar, folgende Daten erfasst: Alter, Geschlecht, Beobachtungszeitraum, Komorbiditäten, Symptome (Erstmanifestation, Outcome), Daten der neurologischen Untersuchungen während ambulanter oder stationärer Aufenthalte im Alfried-Krupp-Krankenhaus oder anderen Kliniken wie Labor, Liquor, Bildgebung, Duplex, kardiale Diagnostik, Elektroencephalographie (EEG), immunsuppressive Therapien und Biopsieergebnisse. Ebenfalls retrospektiv wurde für den klinischen Ausgangs- und Endbefund ein Wert auf der Modified Ranking Scale (MRS) definiert.

Von jedem Probanden wurden prospektiv folgende Daten erfasst: aktuelle Symptome und Medikation (dies erfolgte teilweise auch telefonisch), Entnahme einer Blutprobe zur pseudonymisierten Analyse zur HLA-Typisierung aus EDTA-Blut durch das Institut für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Essen

II.4 PROBANDENREKRUTIERUNG

Der am 02.07.2013 bei der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen eingegangene Antrag zur Durchführung der Studie „Die primäre ZNS-Vaskulitis (PCNSV) der mittleren und kleinen Gefäße und deren Differentialdiagnosen im Vergleich – genetische Hintergründe, klinische, diagnostische und therapeutische Daten sowie Outcome“ mit dem Zeichen 13-5496-BO wurde am 08.08.2013 genehmigt. Ein Ergänzungsantrag zur erweiterten Rekrutierung wurde am 15.05.2014 genehmigt.

Am 27.11.2013 wurde die Studie „Die primäre ZNS-Vaskulitis (PCNSV) der mittleren und kleinen Gefäße und deren Differentialdiagnosen im Vergleich – genetische Hintergründe, klinische, diagnostische und therapeutische Daten sowie Outcome“ im *Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS)* erfasst. Die DRKS-ID lautet DRKS00005347.

Durchführende rekrutierende Zentren waren das Alfried-Krupp Krankenhaus Essen, Neurologie, das Universitätsklinikum Essen-Duisburg, Neuropathologie und die Universitätsmedizin Göttingen, Neuropathologie.

Die Rekrutierung erfolgte, indem die Datenbank des Alfried-Krupp Krankenhauses für den Zeitraum 2007-2013 für die Diagnosen (Zuweisungs- und / oder Entlassdiagnose) „Zerebrale Vaskulitis“ (ICD I67.7) und „Sonstige näher bezeichnete zerebrovaskuläre Krankheiten“ (ICD I67.88) durchsucht wurde. Unter der Diagnose „Zerebrale Vaskulitis“ (ICD I67.7) konnten 60 Patienten identifiziert werden. Die jeweiligen Entlassberichte wurden auf die Zuweisungs- und / oder Entlassdiagnose „Zerebrale Vaskulitis“ (ICD I67.7) hin

geprüft und diejenigen Fälle ausgewählt, wo die Diagnose inhaltlich nachvollziehbar war (32 Fälle). Diese 32 Patienten wurden telefonisch und / oder schriftlich kontaktiert. 19 Patienten stimmten einer Studienteilnahme zu, 11 Patienten konnten nicht erreicht werden oder lehnten eine Studienteilnahme ab. 2 Patienten waren bereits verstorben, wobei die Angehörigen eines dieser Patienten einer Auswertung der klinischen Daten zustimmten.

Unter der Diagnose „Sonstige näher bezeichnete zerebrovaskuläre Krankheiten“ (ICD I67.88) konnten 93 Patienten identifiziert werden. Die jeweiligen Entlassberichte wurden auf die Zuweisungsdiagnose „Zerebrale Vaskulitis“ (ICD I67.7) hin geprüft (2 Fälle) und auf eine als Differentialdiagnose zur Primären ZNS-Vaskulitis entsprechend der Literatur relevante Entlassdiagnose (1 reversibles Vasokonstriktionssyndrom, 1 CADASIL). Bei diesen 4 Patienten wurde der Versuch einer telefonischen und / oder schriftlichen Kontaktaufnahme unternommen, es erfolgte in keinem der Fälle eine Rückmeldung.

Aus der Studie „Primary central nervous system vasculitis: clinical experiences with 21 new European cases“ (Krämer und Berlit, 2011a) konnten vier im Alfried Krupp Krankenhaus behandelte und bioptisch gesicherte PCNSV-Patienten identifiziert werden, es bestanden zwei Übereinstimmungen mit unter „Zerebrale Vaskulitis“ (ICD I67.7) identifizierten Patienten. Von den zwei anderen stimmte ein Patient der Studienteilnahme zu, der andere Patient konnte aufgrund fehlender Daten nicht kontaktiert werden. Weiterhin konnten vier angiographisch gesicherte PCNSV aus dieser Studie identifiziert werden, es bestand eine Übereinstimmung mit einem unter „Zerebrale Vaskulitis“ (ICD I67.7) identifizierten Patienten. Von den drei anderen stimmte ein Patient der Studienteilnahme zu, die anderen zwei Patienten konnten aufgrund fehlender Daten nicht kontaktiert werden.

2013 fortlaufend bis 12/2014 wurden die aktuellen stationären Aufnahmen auf die Zuweisungsdiagnose „Zerebrale Vaskulitis“ (ICD I67.7) hin geprüft, es konnten 33 Probanden rekrutiert werden.

Die Ambulanzdatei (Chefarzt Prof. Dr. P. Berlit) wurde für den Zeitraum 2012, 2013 und 2014 auf Patienten mit der Zuweisungsdiagnose „Zerebrale Vaskulitis“ (ICD I67.7) geprüft. Es konnten vierzehn Patienten identifiziert werden, davon hatten neun Patienten eine für die Studie relevante Enddiagnose. Acht Patienten stimmten einer Studienteilnahme zu, ein Patient konnte aufgrund fehlender Daten nicht kontaktiert werden.

Über die Neuropathologie der Uniklinik Essen konnten für den Zeitraum 2007-2014 acht Patienten mit einer bioptisch gesicherten cerebralen Vaskulitis identifiziert werden. Zwei Patienten waren verstorben, die Angehörigen stimmten jedoch einer Verwendung aus dem Biopsiematerial isolierter DNA zur HLA-Analyse zu und stellten entsprechende klinische

Angaben und Befunde zur Verfügung. Drei Patienten stimmten der Studienteilnahme zu, von drei Patienten erfolgte nach schriftlicher Kontaktaufnahme keine Rückmeldung.

Über die Neuropathologie der Universitätsmedizin Göttingen konnten vom 15.05.2014 bis Oktober 2014 drei Patienten mit einer bioptisch gesicherten zerebralen Vaskulitis identifiziert werden. Ein Patient stimmte der Studienteilnahme zu, die zwei anderen Patienten konnten nicht kontaktiert werden.

Insgesamt konnten 69 Patienten im Zeitraum August 2013 bis Dezember 2014 rekrutiert werden, davon hatten 25 Patienten eine bioptisch oder angiographisch gesicherte PCNSV (PCNSV-Kollektiv), bei den anderen 44 Probanden lag diese Erkrankung nicht vor (Non-PCNSV-Kollektiv).

II.5 STATISTISCHE DATENANALYSE

Anhand der statistischen Datenanalyse soll untersucht werden, ob die Probandenkollektive (PCNSV und Non-PCNSV) sich in Bezug auf epidemiologische und klinische Parameter signifikant unterscheiden und ob anhand klinischer Parameter oder bestimmter klinischer - und / oder Befundkonstellationen eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PCNSV anzunehmen ist.

Außerdem soll anhand einer HLA-Typisierung überprüft werden, ob Assoziationen zwischen bestimmten HLA-Typen und dem Vorliegen oder nicht Vorliegen einer PCNSV vorhanden sind.

Es handelt sich um eine rein explorative Untersuchung im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie.

Die Daten wurden mit SPSS 2008 (Statistical Package for Social Science) Version 16.0 analysiert.

Mittels *deskriptiver Statistik* erfolgte zunächst eine Charakterisierung der beiden Kollektive. Folgende Parameter wurden ausgewertet: Alter, Geschlecht Beobachtungszeitraum, Komorbiditäten, Symptombeginn, klinisches Bild zu Beginn der Erkrankung sowie beim letzten Follow up und Untersuchungsergebnisse. Statistische Auffälligkeiten wurden mittels Chi-Quadrat Test oder exakter Test nach Fisher (Geschlecht, Komorbiditäten, klinische Symptomatik, Untersuchungsergebnisse wie Angiographie, MRT, MR-Angiographie oder CT-Angiographie, Duplexsonographie extra- und intrakranieller Gefäße, Liquor- und Laborergebnisse, EKG, Echokardiographie, Blutdruck, EEG) ermittelt.

Der Chi-Quadrat Test vergleicht beobachtete und erwartete Häufigkeit zweier nominal skalierten Werte und ermittelt die Wahrscheinlichkeit, ob Zusammenhänge zufälliger Natur oder statistisch signifikant sind. Fisher's Exact Test wurde verwendet, wenn die Genauigkeit aufgrund der geringen Probandenanzahl dies erforderte (Jordan et al., 2006).

Der T-Test für unabhängige Stichproben wurde verwendet, um die Mittelwerte normalverteilter Variablen (Alter, Modified Ranking Scale) der zwei Kollektive miteinander zu vergleichen und die Unterschiede auf Signifikanz hin zu testen (Jordan et al., 2006).

Der Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben, ein nichtparametrischer Rangsummentest, wurde verwendet, um zu überprüfen, ob die zentrale Tendenz der Mittelwerte nicht normalverteilter Variablen (Zellzahl, Proteingehalt, Glucosegehalt und Laktat im Liquor sowie Beobachtungszeitraum) unterschiedlich ist.

Es wurde ein Konfidenzintervall von 95% ausgewählt, was einem Signifikanzniveau von 5% und einem p-Wert von 0,05 entspricht. Liegt der p-Wert bei $<0,05$, so ist der Unterschied statistisch auffällig.

Für die HLA-Analyse wurde zur Vermeidung eines Typ I Fehlers die Holm Prozedur für multiples Testen durchgeführt. So wurden nach Durchführung der Einzeltests und Ermittlung aller p-Werte diese aufsteigend sortiert. Beginnend mit dem kleinsten p-Wert wurde ein jeweils neues Signifikanzniveau festgelegt, in dem das globale Signifikanzniveau von 5% durch die Anzahl der Tests geteilt wurde (α_1 / n). War das Ergebnis statistisch signifikant, wurde für den nächsthöheren p-Wert das Signifikanzniveau durch die Anzahl der Tests minus 1 geteilt ($\alpha_2 / n-1$, $\alpha_3 / n-2$ u.s.w.). Bei der geringen Probandenanzahl wurde die Holm Prozedur gegenüber der Bonferroni-Korrektur zur Erhöhung der Power bevorzugt. Statistische Auffälligkeiten wurden mittels Chi-Quadrat Test oder exakter Test nach Fisher ermittelt. Sich ergebende statistisch auffällige Unterschiede in der Allelfrequenzverteilung können zur Fallzahlgenerierung für eine spätere schließende Studie verwendet werden.

III ERGEBNISSE

III.1 DESKRIPTIVE STATISTIK – EPIDEMIOLOGISCHE DATEN

Von den 69 Studienteilnehmern konnten 25 (36,2%) mit einer PCNSV und 44 (63,8%) mit anderen Diagnosen identifiziert werden. Im Gesamtkollektiv gab es 2 Probanden, welche als wahrscheinliche PCNSV klassifiziert wurden. Aufgrund der vorliegenden klinischen

Daten und Befunde wurde je ein Proband der Gruppe der Non-PCNSV Probanden und einer der Gruppe der PCNSV-Probanden zugeordnet.

ALTER BEI ERKRANKUNGSBEGINN

Das Alter bei Erkrankungsbeginn im Gesamtkollektiv lag bei durchschnittlich 42,8 Jahren (SD 14,5; Range 11-79; Median 43), im PCNSV-Kollektiv bei 43,8 Jahren (SD 14,9; Range 11-79; Median 44) und im Non-PCNSV-Kollektiv bei 42,2 Jahren (SD 14,4; Range 12-70; Median 42). Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht auffällig ($p = 0,652$).

GESCHLECHTERVERTEILUNG

Die Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv entsprach 37 (53,6%) weiblichen und 32 (46,4%) männlichen Probanden, ($M : F = 1 : 1,2$) ($p = 0,547$). Im PCNSV-Kollektiv waren 10 Probanden weiblich (40%) und 15 Probanden männlich (60%) ($M : F = 1,5 : 1$) ($p = 0,317$). Im Non-PCNSV-Kollektiv waren 27 Probanden weiblich (61,4%) und 17 Probanden männlich (38,6%), ($M : F = 1 : 1,6$) ($p = 0,132$).

Auch die Geschlechterverteilung zwischen den Kollektiven wies keinen statistisch signifikanten Unterschied auf ($p = 0,087$) und zeigt lediglich einen Trend mit einer männlichen Prädominanz im PCNSV-Kollektiv und einer weiblichen Prädominanz im Non-PCNSV-Kollektiv.

BEOBACHTUNGSZEITRAUM

Der Beobachtungszeitraum in Bezug auf klinische Symptomatik und erhobene Befunde bei Abschluss der Untersuchung lag im Gesamtkollektiv bei 50,9 Monaten (SD 68,7; Range 1-456; Median 23), im PCNSV-Kollektiv bei 66,36 Monaten (SD 89,4; Range 1-465; Median 54) und im Non-PCNSV-Kollektiv bei 42,14 Monaten (SD 52,8; Range 1-203, Median 13,5). Somit war der Beobachtungszeitraum im PCNSV-Kollektiv statistisch auffällig länger ($p = 0,048$).

III.2 DIAGNOSEGRUPPEN IM PCNSV UND NON-PCNSV-KOLLEKTIV

- Im Non-PCNSV-Kollektiv konnten 15 unterschiedliche Diagnosen ermittelt werden, deren Verteilung der Tabelle 12 zu entnehmen ist.

TABELLE 12

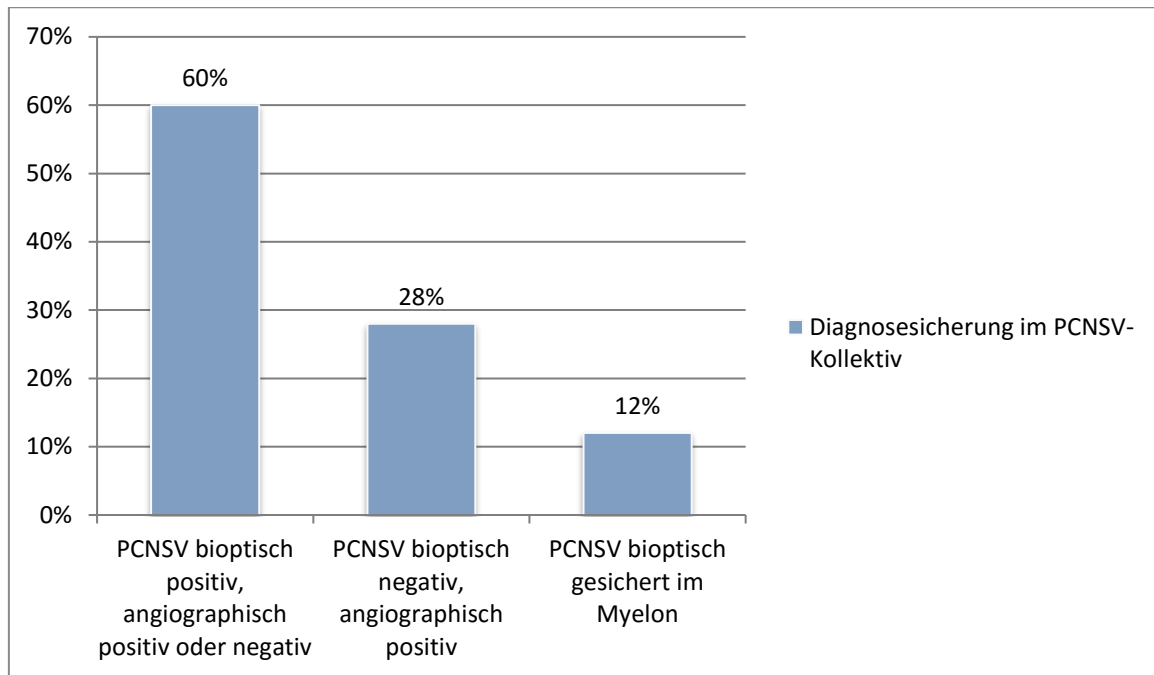
DIAGNOSEGRUPPEN IM NON-PCNSV-KOLLEKTIV

Diagnose	Häufigkeit absolut	Häufigkeit %
RVCS	3	6,8%
Hirnfarkt unklarer Ätiologie	4	9,1%
Hirnfarkt atherothrombotisch	3	6,8%
Hirnfarkt kardioembolisch	1	2,3%
Hirnfarkt paradoxe Embolie	1	2,3%
SUSAC	2	4,5%
Moyamoya	5	11,4%
Cerebrale Begleitvaskulitis bei Grunderkrankung	10	22,7%
ABRA	2	4,5%
MS und MS-Spektrumerkrankungen	6	13,65%
M. Behcet	1	2,35%
Hirnfarkt andere Ätiologie	2	4,5%
Sneddon Syndrom	2	4,5%
Mögliche PCNSV Bioptisch und angiographisch negativ, MRT-positiv und Liquor positiv	1	2,3%
Migränöser Infarkt	1	2,3%
Gesamt	44	100%

-
- Das PCNSV-Kollektiv wurde in 3 Kategorien unterteilt:
 - PCNSV bioptisch gesichert
 - PCNSV angiographisch gesichert aber bioptisch negativ
 - PCNSV bioptisch gesichert bei ausschließlichem Befall des Myelons
 - Die Verteilung ist Graphik 1 zu entnehmen.

GRAPHIK 1

DIAGNOSESICHERUNG IM PCNSV-KOLLEKTIV

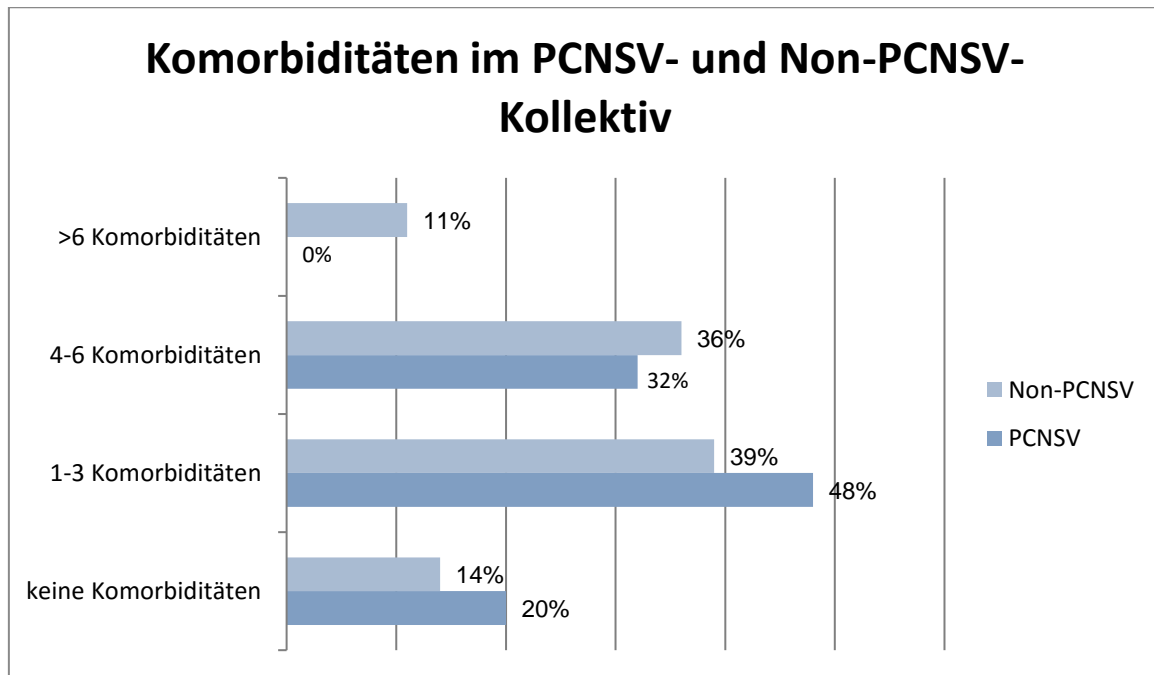


Insgesamt waren 18 (72%) der PCNSV bioptisch gesichert, entsprechend 15 (60%) cerebralen PCNSV (6 weiblich, 9 männlich) und 3 (12%) PCNSV mit ausschließlichem Befall des Myelons (2 weiblich, 1 männlich). 7 (28%) der PCNSV-Diagnosen wurden angiographisch gesichert.

III.3 KOMORBIDITÄTEN

Nur 15,9% des Gesamtkollektivs wiesen keine weiteren Erkrankungen auf, 42% hatten 1-3 Komorbiditäten, 34,8% hatten 4-6 und 7,2% mehr als sechs Begleiterkrankungen, die Häufigkeit der Kollektive ist Graphik 2 zu entnehmen. Statistisch fand sich somit lediglich ein Trend ($p=0.080$) für das Vorhandensein von mehr als 6 Komorbiditäten im Non-PCNSV-Kollektiv.

HÄUFIGKEIT VON KOMORBIDITÄTEN IN DEN KOLLEKTIVEN

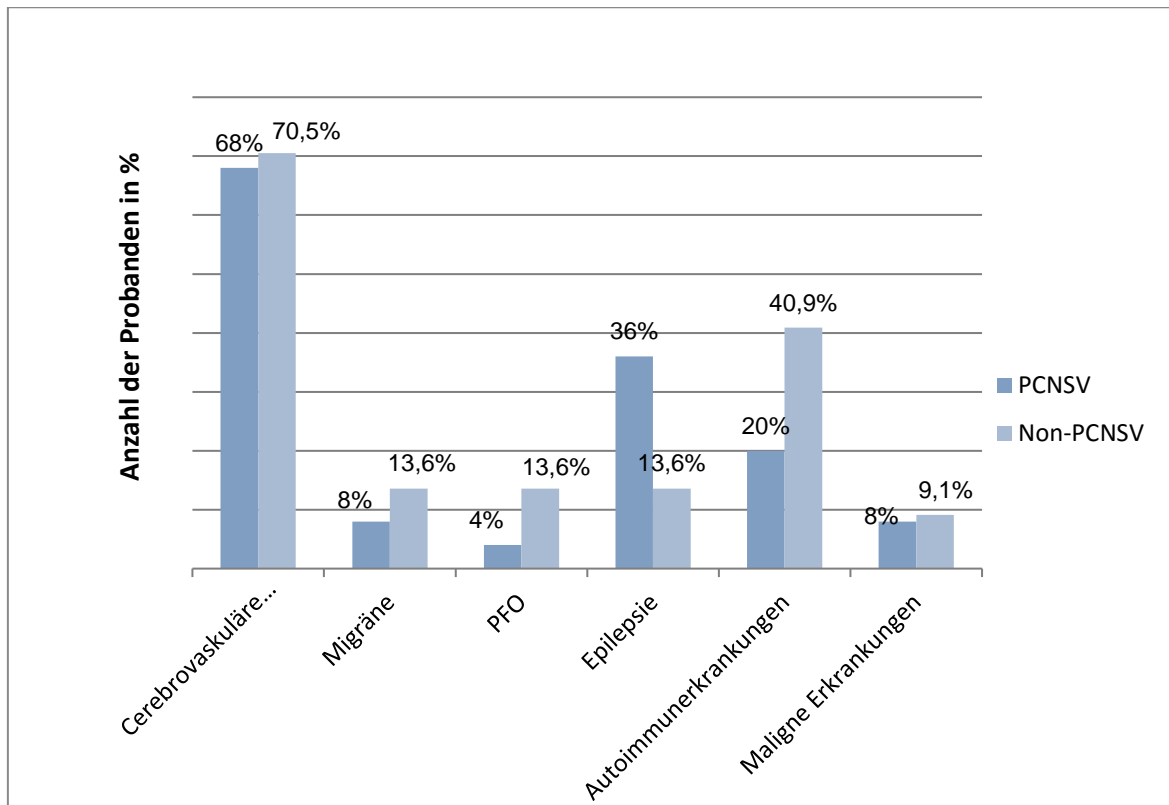


Es wurden folgende Begleiterkrankungen auf ihr Vorhandensein in den beiden Gruppen näher untersucht:

- | |
|---|
| 1. Cerebrovaskuläre Risikofaktoren wie z.B. arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Nikotinabhängigkeit |
| 2. Migräne mit oder ohne Aura |
| 3. Persistierendes Foramen Ovale (PFO) |
| 4. Epilepsie |
| 5. Kollagenosen und andere Autoimmunerkrankungen |
| 6. Maligne Grunderkrankungen |

Bei 1-3 und 6 handelt es sich um Risikofaktoren für cerebrale ischämische Ereignisse, bei 4 in der Regel um eine Folgeerkrankung und bei 5 um einen komorbiden Zustand, der eine sekundäre cerebrale Begleitvaskulitis im Rahmen anderer Immunphänomene wahrscheinlicher macht. Die Häufigkeit und Verteilung der einzelnen Komorbiditäten geht aus der Graphik 3 hervor.

VERTEILUNG VON KOMORBIDITÄTEN IN DEN KOLLEKTIVEN



Statistisch auffällig war nur das häufigere Auftreten einer komorbiden Epilepsie im PCNSV-Kollektiv (13,6% im Non-PCNSV-Kollektiv; 36% im PCNSV-Kollektiv; $p = 0,030$) und es zeichnete sich ein Trend für die Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen im Non-PCNSV-Kollektiv ab (40,9% im Non-PCNSV-Kollektiv; 20% im PCNSV-Kollektiv; $p = 0,077$).

III.4 KLINISCHE PARAMETER

SYMPTOMBEGINN

In Bezug auf den Symptombeginn (akut, schleichend, schleichend mit Exazerbation) zeigte sich kein statistisch auffälliger Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,405$). In beiden Kollektiven war ein akuter Symptombeginn am häufigsten (Gesamtkollektiv 62,3%, Non-PCNSV-Kollektiv 68,2%, PCNSV-Kollektiv 52%).

SYMPTOME UND MODIFIED RANKING SCALE BEI ERKRANKUNGSBEGINN

Erfasst wurden für den Erkrankungsbeginn für alle Patienten die Symptomkategorien Kopfschmerz, psychiatrische Symptome, kognitive Defizite, Bewusstseinseinschränkungen, Krampfanfälle, Sprach- oder Sprechstörungen, Paresen, Sensibilitätsstörungen, Ataxie, Hirnnervenausfälle, Schwindel, allgemeine Krankheitssymptome (Fieber, Übelkeit / Erbrechen, Nachtschweiß, Krankheitsgefühl, Gewichtsab- oder -zunahme); Hautveränderungen und Visusstörungen. Mehrfachnennungen waren möglich. Für keines dieser Symptome zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied (Tabelle 13).

TABELLE 13

SYMPTOMHÄUFIGKEIT BEI ERKRANKUNGSBEGINN

Symptom	PCNSV absolut	PCNSV %	Non- PCNSV absolut	Non- PCNSV %	p- Value
Kopfschmerzen	9	36,0%	23	52,3%	0.193
Psychiatrische Symptome	6	24,0%	8	18,2%	0.564
Kognitive Defizite	7	28,0%	8	18,2%	0.342
Bewusstseinseinschränkungen	4	16%	5	11,4%	0.583
Epileptische Anfälle	6	24,0%	4	9,1%	0.091
Aphasie / Dysarthrie	8	32%	11	25%	0.532
Parese	13	52%	18	40,9%	0.373
Sensibilitätsstörungen	11	44%	13	29,5%	0.226
Ataxie	5	20%	3	6,8%	0.128
Hirnnervenausfälle	6	24%	7	15,9%	0.524
Visusstörungen	3	12,0%	4	9,1%	0.689
Schwindel	3	12,0%	4	9,1%	0.698
Allgemeinsymptome*	5	20,0%	9	20,5%	0.964
Hautveränderungen	3	12,0%	8	18,2%	0.734

*Fieber, Übelkeit / Erbrechen, Nachtschweiß, Krankheitsgefühl, Gewichtsab- oder -zunahme

Die Werte auf der Modified Ranking Scale reichen von 0 (keine Symptome) bis 6 (verstorben). Der Mittelwert des Gesamtkollektivs lag bei Symptombeginn bei 2,2 (Median 2,0; SD 1,2), im Non-PCNSV-Kollektiv bei 2,1 (Median 2,0; SD 1,2) und im PCNSV-Kollektiv bei 2,5 (Median 2,0; SD 1,3), der Unterschied zwischen den Kollektiven war statistisch nicht auffällig ($p = 0,212$).

SYMPTOME UND MODIFIED RANKING SCALE BEI LETZTMALIGER ERFASSUNG

Erfasst wurden für 66 Probanden bei der letzten klinischen Begutachtung die auch bei Erkrankungsbeginn erhobenen Symptome. Zusätzlich wurde ermittelt, ob die Probanden mittlerweile verstorben waren und woran bzw. ob sie mit oder ohne neurologische Residualsymptome überlebt haben. Drei Probanden verstarben im Beobachtungszeitraum (5,7% des Gesamtkollektivs), alle 3 gehörten dem PCNSV-Kollektiv an (16% dieses Kollektivs). Die Todesursache war in einem Fall ein Rezidiv der PCNSV selber bei durch immunsuppressive Therapie nicht kontrollierbarem Verlauf. Die Todesursache in den zwei anderen Fällen war eine Sepsis.

Insgesamt überlebten 24,6% ohne und 69,6% mit fokal neurologischem Defizit (Tabelle 14). Mehr Probanden des Non-PCNSV-Kollektivs blieben ohne fokal neurologisches Defizit ($p = 0,066$), statistisch auffällig war ein schlechteres Outcome (Tod) im PCNSV-Kollektiv ($p = 0,019$).

Auf der Modified Ranking Scale verbesserte sich das Gesamtkollektiv bei der letzten klinischen Präsentation im Vergleich zum Initialbefund auf einen Mittelwert von 2,0 (Median 2,0; SD 1,548). In der Gruppenanalyse zeigte sich, dass sich das Non-PCNSV-Kollektiv auf einen Mittelwert von 1,6 (Median 1,5; SD 1,4) verbessern konnte, während sich das PCNSV-Kollektiv auf einen Mittelwert von 2,8 (Median 3,0; SD 1,6) verschlechterte. Dieser Unterschied des schlechteren klinischen Outcomes im PCNSV-Kollektiv war statistisch auffällig ($p = 0,005$).

TABELLE 14

VERGLEICH DES KLINISCHEN OUTCOMES DER BEIDEN KOLLEKTIVE

Outcome	PCNSV absolut	PCNSV %	Non- PCNSV absolut	Non- PCNSV %	p-Value
Überleben ohne neurologisches Defizit	3	12,0%	14	31,8%	0.066
Überleben mit neurologischem Defizit	19	76,0%	30	68,2%	0.491
Tod	3	12,0%	0	0%	0.019
▪ Tod infolge Sepsis	2	8,0%	0	0%	0.057
▪ Tod infolge PCNSV	1	4,0%	0	0%	0.181

Klinisch waren epileptische Anfälle statistisch signifikant häufiger im PCNSV-Kollektiv zu finden ($p = 0,004$), dies war jedoch nicht mit initial aufgetretenen epileptischen Anfällen korreliert. Für die anderen Symptome fanden sich keine statistisch auffälligen Unterschiede (Tabelle 15).

TABELLE 15

SYMPTOMHÄUFIGKEIT BEI LETZTMALIGER ERFASSUNG

Symptom	PCNSV absolut	PCNSV %	Non- PCNSV absolut	Non- PCNSV %	p- Value
Kopfschmerzen	5	22,7%	7	15,9%	0.515
Psychiatrische Symptome	9	40,9%	11	25,0%	0.185
Kognitive Defizite	8	36,4%	13	29,5%	0.575
Bewusstseinseinschränkungen	2	9,1%	1	2,3%	0.265
Epileptische Anfälle	6	27,3%	1	2,3%	0.004
Aphasie / Dysarthrie	3	13,6%	5	11,4%	1.000
Parese	10	45,5%	16	36,4%	0.476
Sensibilitätsstörungen	6	27,3%	11	25,0%	0.842
Ataxie	2	9,1%	3	6,8%	1.000
Hirnnervenausfälle	4	18,2%	6	13,6%	0.720
Visusstörungen	2	9,1%	4	9,1%	1.000
Schwindel	0	0%	0	0%	
Allgemeinsymptome*	0	0%	2	4,5%	0.549
Hautveränderungen	1	4,5%	5	11,4%	0.655

*Fieber, Übelkeit / Erbrechen, Nachtschweiß, Krankheitsgefühl, Gewichtsab- oder -zunahme

III.5 UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

BIOPSIE

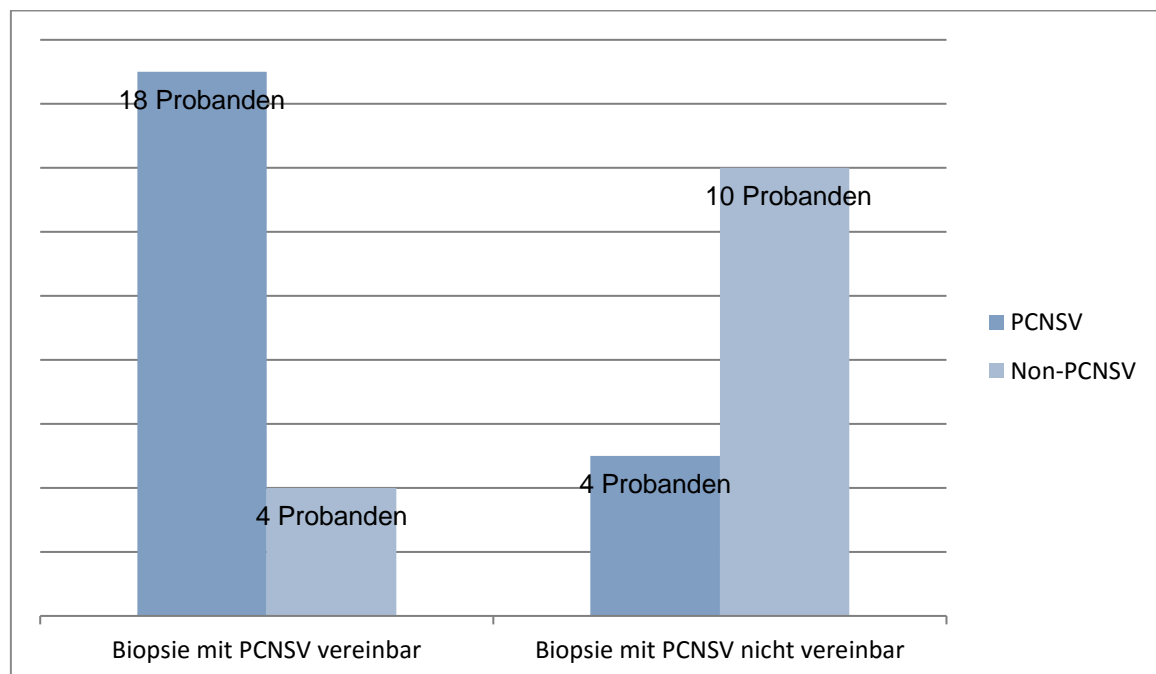
Eine Biopsie des Gehirns oder Myelons mit neuropathologischer Begutachtung wurde bei insgesamt 36 Probanden (52,2%) durchgeführt, entsprechend 22 Probanden (88%) des PCNSV-Kollektivs und 14 (31,8%) des Non-PCNSV-Kollektivs. Erwartungsgemäß wurden Hirnbiopsien oder Myelonbiopsien häufiger im PCNSV-Kollektiv durchgeführt ($p = 0,000$), da im Non-PCNSV-Kollektiv häufig bereits durch andere diagnostische Verfahren eine andere Diagnose gestellt werden konnte, die eine Biopsie entbehrlich machte.

Im PCNSV-Kollektiv zeigten 18 der 22 Biopsien (82%) pathologische Veränderungen, welche mit einer ZNS-Vaskulitis vereinbar waren, davon 3 im Myelon und 15 cerebral. Im Non-PCNSV-Kollektiv zeigten 4 der 14 Biopsien (29%) pathologische Veränderungen, welche mit einer ZNS-Vaskulitis vereinbar waren. Hier war die Grunderkrankung in je 2 Fällen (50%) eine cerebrale Begleitvaskulitis bei einer vorbestehenden Grunderkrankung und in den anderen 2 Fällen eine Amyloid-Beta-Related-Angiitis des zentralen Nervensystems (ABRA). Im Non-PCNSV-Kollektiv hatten 10 von 44 Probanden eine cerebrale Begleitvaskulitis im Rahmen einer vorbestehenden Grunderkrankung (2 Panarteriitis nodosa, 1 Psoriasisarthritis, 2 M. Crohn, 1 Pseudotumor orbitae mit granulomatöser Begleitvaskulitis, 1 Arteriitis temporalis mit intrakranieller Beteiligung, 1 Parasitose mit cerebraler Begleitvaskulitis, 2 entzündliche Systemerkrankungen unklarer Genese). Von diesen 10 Probanden wurden 4 biopsiert, 2 zeigten biopsisch das Bild einer ZNS-Vaskulitis.

Der Unterschied zwischen den Kollektiven in Bezug auf ein Biopsieergebnis, das mit einer ZNS-Vaskulitis vereinbar ist, war statistisch auffällig ($p = 0,004$).

GRAPHIK 4

BIOPSIEERGEBNIS



DIGITALE SUBTRAKTIONSANGIOGRAPHIE

Eine konventionelle Angiographie der Hirngefäße mit Kontrastmittel (DSA) wurde bei insgesamt 49 Probanden (71%) durchgeführt, entsprechend 14 Probanden (56%) des PCNSV-Kollektivs und 35 (79,5%) des Non-PCNSV-Kollektivs. Eine konventionelle Angiographie wurde demnach häufiger im Non-PCNSV-Kollektiv durchgeführt ($p = 0,021$; OR 0.283; 95% KI 0.08-0.97). Statistisch auffällig war auch, dass bei den Probanden des PCNSV-Kollektivs, die cerebral oder spinal eine tumorartige Massenläsion aufwiesen (10 Probanden, entsprechend 40%) eine DSA seltener durchgeführt wurde als bei denen, die MR-tomographisch andere Pathologien zeigten ($p = 0.049$). Von den 11 Probanden des PCNSV-Kollektivs, bei denen keine DSA durchgeführt wurde, hatten 10 eine tumorartige Massenläsion, diese 10 Probanden wurden alle einer Biopsie zugeführt.

Im PCNSV-Kollektiv wiesen 4 Probanden (28,6%) einen angiographischen Normalbefund und 10 Probanden (71,4%) einen pathologischen Befund auf, im Non-PCNSV-Kollektiv waren angiographisch 42,9% normale (15 Probanden) und 57,1% pathologische (20 Probanden) Befunde zu erheben. Die Verteilung zwischen den Kollektiven unterschied sich statistisch nicht auffällig ($p = 0,518$, OR 0.533; 95% KI 0.11-2.39).

Untersucht auf das Vorliegen von Pathologien (Mehrfachnennungen möglich) zeigten 9 Probanden des PCNSV-Kollektivs (64,2%) vs. 17 Probanden des Non-PCNSV-Kollektivs (48,6%) intrakranielle Stenosierungen ($p = 0,360$, OR 1.91; 95% KI 0.45-8.31). 4 Probanden des PCNSV-Kollektivs (28,6%) vs. 7 Probanden des Non-PCNSV-Kollektivs (20%) wiesen intrakranielle Gefäßverschlüsse auf ($p = 0,706$, OR 1.60; 95% KI 0.31-8,15). Im PCNSV-Kollektiv hatte keiner der Probanden vs. 2 Probanden im Non-PCNSV-Kollektiv (5,8%) intrakranielle Dilatationen ($p = 1.000$, OR 0.00; 95% KI 0.00-44.79).

Anhand des Verteilungsmusters der Gefäßpathologien war somit statistisch kein signifikanter Gruppenunterschied auszumachen. Die Auswertung durch einen erfahrenen Neuroradiologen hingegen ergab 71,4% (10 Probanden PCNSV-Kollektiv) vs. 27,8% (10 Probanden Non-PCNSV-Kollektiv) PCNSV-typische Befund ($p = 0.005$; OR 6.5; 95% KI 1.4-32.62).

Im PCNSV-Kollektiv waren entsprechend neuroradiologischer Auswertung 64,3% der Angiographien mit einer PCNSV vereinbar, weitere 7,1% möglicherweise zu einer PCNSV passend und nur 28,6% zeigten angiographisch normale Befunde. Im Non-PCNSV-Kollektiv waren 19,4% der Angiographien pathologisch verändert, davon waren 7 bildmorphologisch mit einer PCNSV vereinbar (5 dieser 7 Angiographiebefunde waren

Patienten mit einer cerebralen Begleitvaskulitis zuzuordnen), weitere 8,3% wiesen andere Pathologien auf und 72,3% hatten normale Angiographiefunde.

Durch einen erfahrenen Neuroradiologen konnte angiographisch demnach statistisch signifikant zwischen den Kollektiven unterschieden werden.

MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE DES NEUROKRANIUMS UND / ODER DES MYELONS

Von 67 (97,1%) Probanden des Gesamtkollektivs (24 des PCNSV-Kollektivs und 43 des Non-PCNSV-Kollektivs) lag eine MRT-Untersuchung des Neurokraniums vor, in jedem Kollektiv war bei je einem Probanden kein MRT des Neurokraniums gemacht worden. Im PCNSV-Kollektiv waren 22 (91,7%) der MRT's pathologisch, die 2 cerebrally unauffälligen MRT's waren Probanden zuzuordnen, die eine rein spinale Form einer PCNSV hatten. Daher ist die Anzahl der pathologischen Befunde im PCNSV-Kollektiv zu korrigieren: 100% der cerebralen MRT-Untersuchungen bei einer cerebralen PCNSV wiesen pathologische Befunde auf. Im Non-PCNSV-Kollektiv waren 42 (97,7%) der MRT's pathologisch. Der Unterschied war statistisch nicht auffällig ($p = 0,611$; OR 2,500; 95% KI 0.23-31.44).

Insgesamt wiesen 56 Probanden (83,6%) T2-Hyperintensitäten auf, im PCNSV-Kollektiv 22 (91,7%) und im Non-PCNSV-Kollektiv 34 (79,1%), diesbezüglich gab es keinen statistisch auffälligen Gruppenunterschied ($p = 0,304$; OR 2,912; 95% KI 0.51-21.65). Für unifokale T2-Hyperintensitäten zeigte sich ein statistischer Trend für eine Häufung in PCNSV Kollektiv ($p = 0,061$).

Diffusionsstörungen konnten bei 43 Probanden (64,2%) nachgewiesen werden, im PCNSV-Kollektiv bei 13 (54,1%) und im Non-PCNSV-Kollektiv bei 30 (69,8%) Probanden, diesbezüglich gab es keinen signifikanten Gruppenunterschied ($p = 0,288$; OR 0.512; 95% KI 0.16-1.63).

Intrakranielle Kontrastmittelanreicherungen konnten bei 24 Probanden (35,8%) nachgewiesen werden, im PCNSV-Kollektiv bei 16 (66,6%) und im Non-PCNSV-Kollektiv bei 8 (18,6%) Probanden, daher zeigten statistisch auffällig mehr Probanden des PCNSV-Kollektivs eine cerebrale Kontrastmittelaufnahme ($p = 0,000$; OR 8.750; 95% KI 2.44-32.96). Auch bei der Subanalyse in Bezug auf unifokale ($p = 0,013$) und multifokale ($p = 0,051$) Kontrastmittelanreicherungen gab es einen statistisch auffälligen Gruppenunterschied.

Im Gesamtkollektiv wiesen 9 Probanden (13,4%) eine intrakranielle Blutung auf, im PCNSV-Kollektiv 4 (16,7%) und im Non-PCNSV-Kollektiv 5 (11,7%), diesbezüglich gab es keinen statistisch auffälligen Gruppenunterschied ($p = 0,711$; OR 1.520; 95% KI 0.30-7.60).

Eine tumorartige Massenläsion konnte bei 9 Probanden (13,5%) nachgewiesen werden, im PCNSV-Kollektiv bei 7 (29,2%) und im Non-PCNSV-Kollektiv bei 2 (4,7%) Probanden. Tumorartige Massenläsionen waren demnach signifikant häufiger im PCNSV-Kollektiv nachzuweisen ($p = 0,008$; OR 8.441; 95% KI 1.38-66.22). Die Subanalyse in Bezug auf unifokale ($p = 0,052$) und multifokale ($p = 0,127$) tumorartige Massenläsionen war statistisch annähernd auffällig für unifokale Läsionen (4 Probanden im PCNSV-Kollektiv vs. 1 Proband im Non-PCNSV-Kollektiv mit einer cerebralen Begleitvaskulitis bei Grunderkrankung).

Von 21 Probanden des Gesamtkollektivs (9 des PCNSV-Kollektivs und 12 des Non-PCNSV-Kollektivs) lag eine MRT-Untersuchung des Myelons vor. In Bezug auf das Vorliegen eines pathologischen Befundes im Sinne von T2-hyperintensiven Läsionen unterschieden sich die Kollektive statistisch nicht ($p = 0,611$; OR 2,500; 95% KI 0.23-31.44), Tumor like Mass lesions (T2-hyperintense Tumorkläsion mit Kontrastmittelaufnahme) traten jedoch ausschließlich im PCNSV-Kollektiv auf ($p = 0,063$, OR Inf; 95% KI 0.63-Inf).

MR-ANGIOGRAPHIE ODER CT-ANGIOGRAPHIE DER HIRNGEFÄßE

Eine MR-Angiographie oder CT-Angiographie der Hirngefäße wurde bei insgesamt 56 Probanden (81,2%) durchgeführt (18 Probanden (72%) des PCNSV-Kollektivs und 38 (86,4%) des Non-PCNSV-Kollektivs), ($p = 0,201$). Bezogen auf Normalbefunde (PCNSV-Kollektiv 7 Probanden (38,9%) vs. Non-PCNSV-Kollektiv 15 Probanden (39,5%)) und pathologische Befunde (PCNSV-Kollektiv 11 Probanden (61,1%) vs. Non-PCNSV-Kollektiv 23 Probanden (60,5%)) unterschieden sich die Kollektive nicht ($p = 0,967$; OR 1.03; 95% KI 0.28-3.77).

Untersucht auf das Vorliegen von Pathologien (Mehrfachnennungen möglich) zeigten 9 Probanden (50% des PCNSV-Kollektivs) vs. 17 Probanden (44,7% des Non-PCNSV-Kollektivs) intrakranielle Stenosierungen ($p = 0,779$, OR 0.81; 95% KI 0.23-2.87) und 3 (16,7% des PCNSV-Kollektivs) vs. 8 (21,1% des Non-PCNSV-Kollektivs) intrakranielle Gefäßverschlüsse ($p = 1,000$, OR 0.750; 95% KI 0.13-3.83). In beiden Kollektiven hatte je 1 Proband eine intrakranielle Dilatation ($p = 0,544$, OR 2.176; 95% KI 0.06-85.91).

Anhand des Verteilungsmusters der Gefäßpathologien war somit statistisch kein signifikanter Gruppenunterschied auszumachen. Entsprechend der neuroradiologischen Zuordnung waren statistisch auffällig häufiger MRA- oder CTA-Befunde des PCNSV-Kollektivs mit einer Vaskulitis vereinbar ($p = 0,033$; OR 4.028; 95% KI 1.05-15.95).

Im PCNSV-Kollektiv sprachen 44% der Befunde (8 Probanden) eindeutig für das Vorliegen einer PCNSV und 11,1% der Befunde (2 Probanden) waren mit einer PCNSV vereinbar. Im Non-PCNSV-Kollektiv sprachen 15,8% der Befunde (6 Probanden, davon drei mit der

Diagnose einer cerebralen Begleitvaskulitis bei Grunderkrankung) für das Vorliegen einer PCNSV und 7,9% (3 Probanden) der Befunde (1 Proband mit der Diagnose einer Begleitvaskulitis) waren mit einer PCNSV vereinbar.

Durch einen erfahrenen Neuroradiologen konnte MR- oder CT-angiographisch demnach statistisch signifikant zwischen den Kollektiven unterschieden werden.

LIQUOR CEREOSPINALIS – ZELLZAHL, PROTEINGEHALT, GLUCOSE UND LAKTAT

Eine Analyse des Liquor cerebrospinalis wurde bei insgesamt 63 Probanden (91,3%) durchgeführt, 23 Probanden des PCNSV-Kollektivs (92%) und 40 des Non-PCNSV-Kollektivs (90,9%). 43 Liquoranalysen wurden ohne immunsuppressive Therapie durchgeführt (12 im PCNSV-Kollektiv (48%) und 31 im Non-PCNSV-Kollektiv (70,5%)) und 15 unter immunsuppressiver Therapie (9 im PCNSV-Kollektiv (36%) und 6 im Non-PCNSV-Kollektiv (13,6%)). Bei 5 Probanden (7,9% des Gesamtkollektivs) bestand Unklarheit, ob die Liquorentnahme unter oder nicht unter immunsuppressiver Therapie stattgefunden hat.

Von den untersuchten Probanden wiesen im PCNSV-Kollektiv 8 Probanden (34,8%) einen Normalbefund und 17 Probanden (68%) einen pathologischen Befund im Sinne einer Zellzahlerhöhung (13 Probanden, entsprechend 56,5% der Liquorproben im PCNSV-Kollektiv) und / oder einer Proteinerhöhung (12 Probanden, entsprechend 54,5% der Liquorproben im PCNSV-Kollektiv) auf. Im Non-PCNSV-Kollektiv waren 47,5% normale (19 Probanden) und 52,5% pathologische (21 Probanden) Befunde zu erheben ($p = 0,302$; OR 1.923; 95% KI 0.66-6.25).

Die Normwerte der untersuchten Parameter sind:

- Zellzahl $<5 / \mu\text{l}$
- Proteingehalt 15-45mg / dl
- Glucosegehalt 48-86 mg / dl
- Laktat 1,2-2,1 mmol / l

Die entsprechenden Werte für die Kollektive sind Tabelle 16 und 17 zu entnehmen.

TABELLE 16

ERGEBNISSE DER LIQUORUNTERSUCHUNG DES PCNSV-KOLLEKTIVS

PCNSV						
Cerebro-spinal Fluid (CSF)	Untersuchte Probanden	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standard-Abweichung
Zellzahl/ μ l	23	25.8	0	175	9	43.4
Protein-gehalt mg/dl	22	64.2	24	142	45.8	36.2
Glucose-gehalt mg/dl	18	67.6	48	114	65	15.3
Laktat mmol/l	17	1.9	1.3	2.3	2.0	0.28

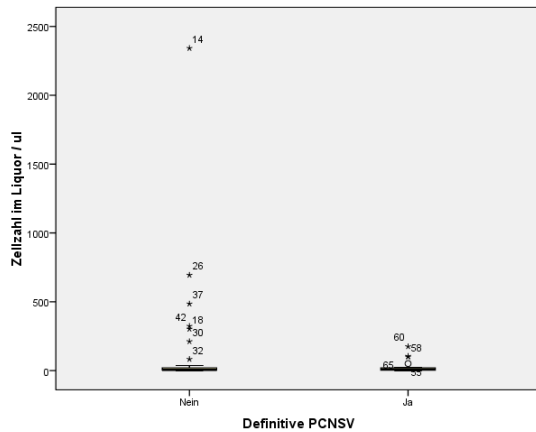
TABELLE 17

ERGEBNISSE DER LIQUORUNTERSUCHUNG DES NON-PCNSV-KOLLEKTIVS

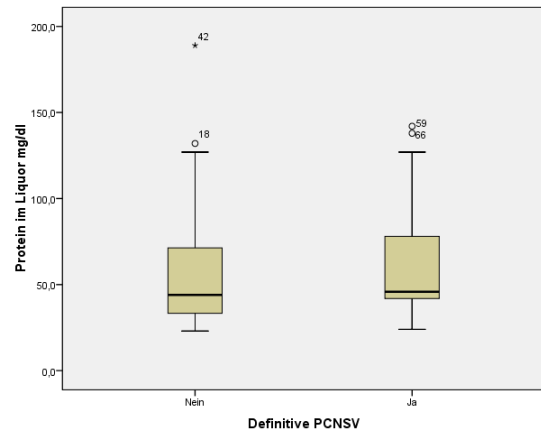
Non-PCNSV						
Cerebro-spinal Fluid (CSF)	Untersuchte Probanden	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standard-Abweichung
Zellzahl/ μ l	39	120.3	0	2342	6	393.7
Protein-gehalt mg/dl	37	59.9	23	189	44	38.0
Glucose-gehalt mg/dl	36	61.9	1	103	61	18.4
Laktat mmol/l	27	2.7	1.0	3.0	2.0	0.51

Die Darstellung mittels Boxplot soll veranschaulichen, dass insbesondere für die Zellzahl aber auch für den Proteingehalt im Non-PCNSV-Kollektiv deutlich mehr Ausreißer bzw. Extremwerte zu verzeichnen waren (Graphik 5 und 6).

GRAPHIK 5



GRAPHIK 6



Der Mann Whitney U Test zeigte für keinen der Parameter einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven (für Zellzahl $p = 0.977$, für Proteingehalt $p = 0.311$, für Glucosegehalt $p = 0.377$, für Laktat $p = 0.677$).

Während eine Pleozytose statistisch auffällig häufiger ohne immunsuppressive Therapie nachgewiesen wurde ($p = 0.049$), hatte die Therapie keinen Einfluss auf die anderen Testergebnisse.

LIQUOR CEREBROSPINALIS – OLIGOKLONALE BANDEN, INTRATHEKALE IMMUNGLOBULINSYNTHESE UND ANTIKÖRPERINDIZES

Im Gesamtkollektiv wurde bei 56 Probanden (81,2%) die Bestimmung der oligoklonalen Banden durchgeführt (PCNSV-Kollektiv 19 Probanden (76%), Non-PCNSV-Kollektiv 37 Probanden (84,1%)). Im PCNSV-Kollektiv ließen sich bei 2 (8%) und im Non-PCNSV-Kollektiv bei 5 Probanden (11,4%) positive oligoklonale Banden nachweisen, dies war statistisch nicht signifikant ($p = 0,329$; OR 0.346; 95% KI 0.07-1.63). Bei der Untersuchung intrathekalen Immunglobulinsynthese fand sich bei der PCNSV (26,3% vs. 3% im Non-PCNSV-Kollektiv) statistisch häufiger erhöhtes intrathekales IgG im Liquor ($p = 0,020$; OR 11.429; 95% KI 1.01-284.237). Der Unterschied zwischen den Gruppen war in Bezug auf das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer erhöhten intrathekalen IgM- oder IgA-Synthese im Liquor nicht statistisch signifikant (IgM: $p = 0,290$; OR 0.314; 95% KI 0.04-1.90; IgA: $p = 1,000$; OR 1.176; 95% KI 0.12-10.04). Auch in Bezug auf das Vorliegen oder Nicht-

Vorliegen erhöhter Antikörperindizes im Liquor fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,285$; OR 5.475; 95% KI 0.44-148.28).

LABORPARAMETER – ENTZÜNDUNGSWERTE, ROUTINELABORPARAMETER, KOLLAGENOSCREENING, THROMBOPHILIEDIAGNOSTIK, HIV UND SYPHILIS

Im Gesamtkollektiv wurden eingangs oder zeitnah zur Erstmanifestation folgende Parameter bestimmt und waren vorliegend: Entzündungswerte (Leukozyten, CRP) bei 66 Probanden (95,7%), Routinelaborwerte (klinische Chemie, Blutbild, Gerinnung) bei 65 Probanden (94,2%), Kollagenoscreening (ANA, ENA, ANCA, C3, C4, Rheumafaktor) bei 64 Probanden (92,8%), Thrombophiliediagnostik (Faktor II Mutation, Faktor V Leiden, APC-Ratio, Lupus-Antikoagulans, RVVT-Ratio, Protein C, Protein S) bei 34 Probanden (49,3%), HIV-Testung bei 28 Probanden (40,6%) und TPHA-Testung bei 51 Probanden (73,9%).

Im PCNSV-Kollektiv waren von den durchgeführten Untersuchungen folgende pathologisch: 10 Probanden (41,7% der untersuchten Probanden) wiesen erhöhte Entzündungsparameter auf, 8 Probanden (34,8% der untersuchten Probanden) wiesen pathologische Werte im Routinelabor auf, 1 Proband (4,5% untersuchten Probanden) hatte ein auffälliges Kollagenoscreening, die Thrombophiliediagnostik, der HIV-Test und die TPHA-Testung blieben bei allen Probanden unauffällig.

Der Unterschied zwischen den Gruppen war in Bezug auf die erhobenen Laborparameter statistisch nicht signifikant (Entzündungswerte: $p = 0,514$; Routinelabor: $p = 0,241$; Kollagenoscreening: $p = 0,144$; Thrombophiliediagnostik: $p = 0,535$; TPHA: $p = 1,000$).

KARDIALE UND VASKULÄRE DIAGNOSTIK

DUPLEX DER EXTRA- UND INTRAKRANIELLEN GEFÄßE, SPEZIELLE DOPPLERSONOGRAPHIE ZUR MESSUNG DER VASOMOTORENRESERVE, SPEZIELLE DOPPLERSONOGRAPHIE ZUR EMBOLIEDETEKTION UND ELEKTROENZEPHALOGRAPHIE

Im Gesamtkollektiv erfolgte bei 61 Probanden (88,4%) eine duplexsonographische Untersuchung der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Gefäße. Im PCNSV-Kollektiv wiesen 15 der untersuchten Probanden (78,9%) einen Normalbefund auf, extrakranielle Pathologien waren bei keinem der Probanden nachweisbar, 4 der untersuchten Probanden (21,1%) wiesen intrakranielle Pathologien auf. Im Non-PCNSV-Kollektiv wiesen 20 der untersuchten Probanden (47,6%) einen Normalbefund auf, extrakranielle Pathologien waren bei 6 der untersuchten Probanden (14,3%) nachweisbar, 16 der untersuchten Probanden (38,1%) wiesen intrakranielle Pathologien auf. Statistisch signifikant häufiger

war ein duplexsonographischer Normalbefund im PCNSV-Kollektiv ($p = 0,022$, OR 0.242; 95% KI 0.06-0.97), statistisch nicht signifikant hingegen waren das Vorliegen einer extrakraniellen ($p = 0,164$) oder intrakraniellen ($p = 0,189$) Pathologie.

Da im Gesamtkollektiv die spezielle Dopplersonographie zur Messung der Vasomotorenreserve (16 Probanden untersucht), spezielle Dopplersonographie zur Emboliedetektion (24 Probanden untersucht) und neurokognitive Testung (36 Probanden untersucht) in unzureichendem Ausmaß für eine statistische Auswertung durchgeführt wurde, wurde auf deren Durchführung verzichtet.

Im Gesamtkollektiv wurde bei 43 Probanden eine Elektroenzephalographie durchgeführt, hier zeigte sich in Bezug auf das Vorliegen (PCSNV 31,3%; Non-PCNSV 14,8%) oder Nicht-Vorliegen (PCSNV 68,8%; Non-PCNSV 85,2%) einer Pathologie kein signifikanter Gruppenunterschied ($p = 0,257$; OR 2.614; 95% KI 0.47-15.04).

KARDIALE UND VASKULÄRE DIAGNOSTIK

ELEKTROKARDIOGRAPHIE, BLUTDRUCK UND ECHOKARDIOGRAPHIE

In Bezug auf EKG-Auffälligkeit ($p = 1,000$; OR 1.087; 95% KI 0.18-6.31) und Blutdruckwerte ($p = 1,000$; OR 1.000; 95% KI 0.22-4.56) unterschieden sich die Kollektive nicht. Der Unterschied zwischen den Gruppen war für das Vorliegen einer echokardiographisch nachgewiesenen kardialen Pathologie statistisch signifikant ($p = 0,010$; OR 0.074; 95% KI 0.003-0.76), ohne dass die Art der Pathologie einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied aufwies (Persistierendes Foramen Ovale: $p = 0,644$; Herzvitium: $p = 0,292$; intrakardiales Thrombusmaterial: $p = 1,000$).

III.6 CHARAKTERISTIKA DES PCNSV-KOLLEKTIVS UND UNTERSCHIEDE ZUM NON-PCNSV-KOLLEKTIV

Zusammenfassend wird im Folgenden tabellarisch dargestellt, welche klinischen Konstellationen und Untersuchungsbefunde für das PCNSV-Kollektiv charakteristisch sind (Tabelle 18) und worin sich die Kollektive statistisch signifikant unterscheiden bzw. wo eine Tendenz sichtbar wird (Tabelle 19).

TABELLE 18

CHARAKTERISTISCHE BEFUNDE IM PCNSV-KOLLEKTIV

Charakteristische Befunde bei PCNSV		
Untersuchungsparameter	Pathologische Befunde in %	Bemerkung
Biopsie	77,3%	
Konventionelle Angiographie	71,4%	
Cerebrales MRT	100,0%	
MR- oder CT-Angiographie	61,1%	
Liquor cerebrospinalis	68,0%	
Zellzahlerhöhung	56,5%	
Proteinerhöhung	54,5%	
Duplexsonographie der Hirngefäße	21,1%	
EEG	31,2%	
Klinische Symptomatik bei Erstmanifestation		Paresen Sensibilitätsstörungen Kopfschmerzen Aphasie / Dysarthrie
Klinische Symptomatik bei letztem Follow up		Paresen Psychiatrische Auffälligkeiten Kognitive Defizite Epileptische Anfälle Sensibilitätsstörungen
Beginn der klinischen Symptomatik akut schleichend	52% 48%	
Outcome (Modified Ranking Scale)		Auf der MRS kam es im Verlauf zu einer Verschlechterung von durchschnittlich 0,53 Punkten; der Median verschlechterte sich von 2 auf 3
Geschlechterverhältnis		M>F (1.5 : 1)
Alter bei Erkrankungsbeginn		42,8 Jahre (Range: 11 - 79)

TABELLE 19

STATISTISCH AUFFÄLLIGE UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN KOLLEKTIVEN

Parameter	Häufiger im PCNSV-Kollektiv	Häufiger im Non-PCNSV-Kollektiv	p-Value (KI 95%)
Biopsie mit Vaskulitis vereinbar	X		0.004
Duplexsonographie der Hirngefäße pathologisch		X	0.022
Intrathekale IgG-Synthese erhöht	X		0.020
Pathologischer Befund Echokardiographie		X	0.010
Autoimmune Komorbidität		X	0.077
Symptomatische Epilepsie	X		0.030
Epileptische Anfälle			
• bei Erstmanifestation	X		0.091
• bei letztem Follow up	X		0.004
Schlechtes Outcome (Modified Ranking Scale bei letztem Follow up)	X		0.005

In Tabelle 20 wird aufgeführt, in anteilig wie vielen Probanden des jeweiligen Kollektivs die zentralen Untersuchungsparameter pathologisch waren und ob dies statistische Auffälligkeiten aufwies.

TABELLE 20

PATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSPARAMETER IM VERGLEICH ZWISCHEN DEN KOLLEKTIVEN

Pathologische Parameter	Prozentualer Anteil im PCNSV-Kollektiv	Prozentualer Anteil im Non-PCNSV-Kollektiv	p-Value (KI 95%)
Biopsie (cerebral oder im Myelon)*	77,3%	28,6%	0.004
Konventionelle Angiographie*	71,4%	19,4%	0.005
Cerebrales MRT	100%	97,7%	0.611
MR- oder CT-Angiographie*	55,1%	23,7%	0.033
Liquor cerebrospinalis	68,0%	52,5%	0.302
Intrathekales IgG	26,3%	3%	0.020
Labor			
• Entzündungsparameter	41,7%	50%	0.514
• Kollagenosescreeen	4,5%	21,4%	0.144
• Routinelabor	34,8%	21,4%	0.241
• Thrombophiliediagnostik	0%	13%	0.535
• HIV	0%	0%	
• TPHA	0%	4,5%	1.000
Duplexsonographie der Hirnarterien	21,1%	52,4%	0.022

*vaskulitistypische Veränderungen

III.7 HLA-ANALYSE – HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1, HLA-DQB1

Im Gesamtkollektiv von 69 Probanden konnte bei 67 Probanden eine HLA-A- und HLA-B-Analyse (134 Allele) und bei 68 Probanden eine HLA-DRB1- und HLA-DQB1-Analyse (136 Allele) durchgeführt werden. Das PCNSV- und das Non-PCNSV-Kollektiv wurden bezüglich der Verteilung der Allelfrequenzen (AF) miteinander verglichen.

Auch wurde eine vergleichende Analyse mit Daten aus der Literatur vorgenommen. HLA-A, HLA-B und HLA-DRB1 wurden mit den Daten von freiwilligen Knochenmarksspendern abgeglichen (n = 13.386, entsprechend 26.772 Allelen, Müller et al., 2003), im Folgenden als Allgemeinbevölkerung 1 bezeichnet. Zusätzlich erfolgte ein Vergleich mit kaukasischen Knochenmarksspendern aus den Vereinigten Staaten von Amerika (Maiers et al., 2007), im

Folgenden als Allgemeinbevölkerung 2 bezeichnet: HLA-A (n = 7.869, entsprechend 15.738 Allelen), HLA-B (n = 7.868, entsprechend 15.736 Allelen), HLA-DRB1 (n = 7.870, entsprechend 15.740 Allelen) und HLA-DQB1 (n = 7.870, entsprechend 15.740 Allelen) (<http://bioinformatics.nmdp.org/>).

Wenn ein Allel in einer Kohorte nicht vorkam, konnten Odds Ratio und 95% Konfidenzintervall in der Auswertung nicht definiert werden und werden im Folgenden als *n. def.* bezeichnet.

Auf die Darstellung statistisch nicht signifikanter Ergebnisse wurde aufgrund des großen Datenvolumens in weiterer Folge verzichtet.

III.7.1 HLA-A

HLA-A – PCNSV- UND NON-PCNSV-KOLLEKTIV

Die HLA-A Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Verteilungsmuster zwischen den Kollektiven. Die drei häufigsten HLA-A-Allelfrequenzen des PCNSV-Kollektivs sind mit denen des Non-PCNSV-Kollektivs vergleichbar (Tabelle 21).

TABELLE 21

DIE HÄUFIGSTEN HLA-A-ALLELFREQUENZEN IM PCNSV-KOLLEKTIV UND IM NON-PCNSV-KOLLEKTIV

HLA-A-Allelfrequenzen	Non-PCNSV-Kollektiv	%	PCNSV-Kollektiv	%
Häufigste	HLA-A*02	31,8%	HLA-A*02	39,1%
Zweithäufigste	HLA-A*03	18,2%	HLA-A*01	19,6%
Dritthäufigste	HLA-A*01	17,0%	HLA-A*03	13,0%

HLA-A – PCNSV-KOLLEKTIV UND ALLGEMEINBEVÖLKERUNG

Statistisch signifikant war das ausschließliche Vorkommen von HLA-A*69 im PCNSV-Kollektiv aber nicht in der Allgemeinbevölkerung 1 (Kollektiv Müller et al., 2003), ($p = 0,002$), Tabelle 22. Da es sich hier jedoch um lediglich ein Allel handelt, gebietet sich bezüglich der Interpretation als prädisponierender Faktor Zurückhaltung. Die vergleichende Analyse mit

der Allgemeinbevölkerung 2 (Kollektiv Maiers et al., 2007) war vor der Adjustierung nach Holms für HLA-A*69 signifikant, danach jedoch nicht mehr (Tabelle 23).

Für die im PCNSV-Kollektiv nicht vorkommenden HLA-A-Allele (HLA-A*33, HLA-A*34, HLA-A*66 und HLA-A*74) war der Gruppenunterschied statistisch nicht auffällig.

Die drei häufigsten HLA-A-Allelfrequenzen des PCNSV-Kollektivs sind mit denen in der Allgemeinbevölkerung vergleichbar (Tabelle 24 und 25).

TABELLE 22

HLA-A*69 IM PCNSV-KOLLEKTIV VERSUS ALLGEMEINBEVÖLKERUNG 1

HLA-A	Allgemeinbevölkerung 1	Allgemeinbevölkerung 1	PCNSV	PCNSV			
	AF absolut	AF %	AF absolut	AF %	p-Value (Fishers*)	OR	95% KI
HLA-A*69	0	0%	1	2,2%	0.002**	<i>n. def.</i>	33.70- <i>n. def.</i>

*Two tailed Fisher Exact Test

**Nach Holms Prozedur statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0.004

TABELLE 23

HLA-A*69 IM PCNSV-KOLLEKTIV VERSUS ALLGEMEINBEVÖLKERUNG 2

HLA-A	Allgemeinbevölkerung 2	Allgemeinbevölkerung 2	PCNSV	PCNSV			
	AF absolut	AF %	AF absolut	AF %	p-Value (Fishers*)	OR	95% KI
HLA-A*69	12	0,08%	1	2,2%	0.037**	29.1	1.38- 222.70

*Two tailed Fisher Exact Test

**Nach Holms Prozedur statistisch nicht signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0.004

TABELLE 24

DIE HÄUFIGSTEN HLA-A-ALLELFREQUENZEN IM PCNSV-KOLLEKTIV UND IN DER ALLGEMEINBEVÖLKERUNG 1

HLA-A- Allelfrequenzen	Allgemeinbevölkerung 1	%	PCNSV-Kollektiv	%
Häufigste	HLA-A*02	29,9%	HLA-A*02	39,1%
Zweithäufigste	HLA-A*01	15,7%	HLA-A*01	19,6%
Dritthäufigste	HLA-A*03	15,2%	HLA-A*03	13,0%

TABELLE 25

DIE HÄUFIGSTEN HLA-A-ALLELFREQUENZEN IM PCNSV-KOLLEKTIV UND IN DER ALLGEMEINBEVÖLKERUNG 2

HLA-A- Allelfrequenzen	Allgemeinbevölkerung 2	%	PCNSV-Kollektiv	%
Häufigste	HLA-A*02	30,8%	HLA-A*02	39,1%
Zweithäufigste	HLA-A*01	17,2%	HLA-A*01	19,6%
Dritthäufigste	HLA-A*03	14,6%	HLA-A*03	13,0%

III.7.2 HLA-B

HLA-B – PCNSV- UND NON-PCNSV-KOLLEKTIV

Die HLA-B Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Verteilungsmuster zwischen den Kollektiven. Die zwei häufigsten HLA-B-Allelfrequenzen des PCNSV-Kollektivs sind mit denen des Non-PCNSV-Kollektivs vergleichbar (Tabelle 26). Nachfolgend zeigen sich im Ranking unterschiedliche Allelfrequenzhäufigkeiten, ohne dass dies statistisch signifikant wäre.

TABELLE 26

DIE HÄUFIGSTEN HLA-B-ALLELFREQUENZEN IM PCNSV-KOLLEKTIV UND IM NON-PCNSV-KOLLEKTIV

HLA-B-Allelfrequenzen	Non-PCNSV-Kollektiv	%	PCNSV-Kollektiv	%
Häufigste	HLA-B*07	15,9%	HLA-B*08	17,4%
Zweithäufigste	HLA-B*08	13,6%	HLA-B*07 HLA-B*44	15,2% 15,2%
Dritthäufigste	HLA-B*35	10,2%	HLA-B*49 HLA-B*57 HLA-B*15(62)	6,5% 6,5% 6,5%

HLA-B – PCNSV-KOLLEKTIV UND ALLGEMEINBEVÖLKERUNG

Statistisch zeigte sich in beiden Kollektiven (Allgemeinbevölkerung 1: $p = 0.027$, OR 4.924; Allgemeinbevölkerung 2: $p = 0.024$, OR 5.133) ein auffälliger p-Wert für HLA-B*49 nach Fishers Exact Test mit einem häufigeren Auftreten im PCNSV-Kollektiv als in der Allgemeinbevölkerung. Beides wäre bei einem 95% Konfidenzintervall statistisch signifikant, nach Durchführung der Holm Prozedur mit einem Konfidenzintervall von 99,7% jedoch nicht mehr (Tabelle 27 und 28).

Für alle anderen Allele zeigten sich vergleichend zu beiden Kollektiven keine statistischen Auffälligkeiten.

Zusätzlich zählte HLA-B*49 noch zu den im PCNSV-Kollektiv am häufigsten vorkommenden Allelen (Tabelle 29 und 30).

TABELLE 27

HLA-B*49 IM PCNSV-KOLLEKTIV VERSUS ALLGEMEINBEVÖLKERUNG 1

HLA-B	Allgemeinbevölkerung 1	Allgemeinbevölkerung 1	PCNSV	PCNSV			
	AF absolut	AF %	AF absolut	AF %	p-Value (Fishers*)	OR	95% KI
HLA-B*49	374	1,4%	3	6,5%	0.027**	4.9	1.21-16.58

*Two tailed Fisher Exact Test

**Nach Holm Prozedur statistisch nicht signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0.003

TABELLE 28

HLA-B*49 IM PCNSV-KOLLEKTIV VERSUS ALLGEMEINBEVÖLKERUNG 2

HLA-B	Allgemeinbevölkerung 2	Allgemeinbevölkerung 2	PCNSV	PCNSV			
	AF absolut	AF %	AF absolut	AF %	p-Value (Fishers*)	OR	95% KI
HLA-B*49	211	1,3%	3	6,5%	0.024**	5.1	1.26-17.37

*Two tailed Fisher Exact Test

**Nach Holm Prozedur statistisch nicht signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0.003

TABELLE 29

DIE HÄUFIGSTEN HLA-B-ALLELFREQUENZEN IM PCNSV-KOLLEKTIV UND IN DER ALLGEMEINBEVÖLKERUNG 1

HLA-B-Allelfrequenzen	Allgemeinbevölkerung 1	%	PCNSV-Kollektiv	%
Häufigste	HLA-B*07	13,6%	HLA-B*08	17,4%
Zweithäufigste	HLA-B*44	12,2%	HLA-B*07	15,2%
			HLA-B*44	15,2%
Dritthäufigste	HLA-B*08	10,7%	HLA-B*49	6,5%
			HLA-B*57	6,5%
			HLA-B*15(62)	6,5%

TABELLE 30

DIE HÄUFIGSTEN HLA-B-ALLELFREQUENZEN IM PCNSV-KOLLEKTIV UND IN DER ALLGEMEINBEVÖLKERUNG 2

HLA-B-Allelfrequenzen	Allgemeinbevölkerung 2	%	PCNSV-Kollektiv	%
Häufigste	HLA-B*07	14,3%	HLA-B*08	17,4%
	HLA-B*44	14,3%		
Zweithäufigste	HLA-B*08	12,5%	HLA-B*07	15,2%
			HLA-B*44	15,2%
Dritthäufigste	HLA-B*35	8,8%	HLA-B*49	6,5%
			HLA-B*57	6,5%
			HLA-B*15(62)	6,5%

III.7.3 HLA-DRB1

HLA-DRB1 – PCNSV- UND NON-PCNSV-KOLLEKTIV

Statistisch unterschieden sich die Kollektive nicht signifikant. Die Tendenz, die sich für HLA-DRB1*15 im Chi-Quadrat Test zeigte, war statistisch nicht signifikant (Tabelle 31). Auch wenn es sich hierbei um das häufigste Allel im PCNSV-Kollektiv handelt (22,8%), ist zu berücksichtigen, dass es sich ebenfalls im Kollektiv der Allgemeinbevölkerung um das häufigste Allel handelt (Tabelle 35, 22,9%). HLA-DRB1*01 trat sowohl im Non-PCNSV-Kollektiv als auch in den anderen Kontrollkollektiven auffällig häufiger als im PCNSV-Kollektiv auf, statistisch signifikant war der Unterschied jedoch nicht.

Die drei häufigsten HLA-DRB1-Allelfrequenzen für die zwei Kollektive sind Tabelle 32 zu entnehmen. HLA-DRB1*03 ist vom Ranking vergleichbar, die anderen HLA-DRB1-Allele weisen ein unterschiedliches Ranking in den Kollektiven auf.

TABELLE 31

HLA-DRB1*15 IM PCNSV-KOLLEKTIV VERSUS NON-PCNSV-KOLLEKTIV

HLA-DRB1	Non-PCNSV	Non-PCNSV	PCNSV	PCNSV			
	AF absolut	AF %	AF absolut	AF %	p-Value (Chi-Square)	OR	95% KI
HLA-DRB1*15	10	11,4%	11	22,9%	0.075*	2.3	0.82-6.57

*Nach Holm Prozedur statistisch nicht signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0.004

TABELLE 32

DIE HÄUFIGSTEN HLA-DRB1-ALLELFREQUENZEN IM PCNSV-KOLLEKTIV UND IM NON-PCNSV-KOLLEKTIV

HLA-DRB1- Allelfrequenzen	Non-PCNSV- Kollektiv	%	PCNSV-Kollektiv	%
Häufigste	HLA-DRB1*07	21,6%	HLA-DRB1*15	22,9%
Zweithäufigste	HLA-DRB1*03	17,0%	HLA-DRB1*03	20,8%
Dritthäufigste	HLA-DRB1*01	11,4%	HLA-DRB1*04	18,8%
	HLA-DRB1*13	11,4%		
	HLA-DRB1*15	11,4%		
		11,4%		

HLA-DRB1 – PCNSV-KOLLEKTIV UND ALLGEMEINBEVÖLKERUNG

Statistisch zeigte sich kein auffälliger Unterschied nach Durchführung der Holm Prozedur. Auf einem Signifikanzniveau von 0.05 hingegen zeigten sich auffällige p-Werte für HLA-DRB1*01 (vs. Non-PCNSV-Kollektiv: $p = 0.096$; vs. Allgemeinbevölkerung 1: $p = 0.039$; vs. Allgemeinbevölkerung 2: $p = 0.038$) mit geringerem Vorkommen im PCNSV-Kollektiv im Sinne eines potentiell protektiven Faktors und für HLA-DRB1*03 (Allgemeinbevölkerung 1: $p = 0.037$) im Sinne eines prädiktiven Faktors (Tabelle 33 und 34). Zu ergänzen ist, dass das Allel HLA-DRB1*14 im PCNSV-Kollektiv nicht vorkam, dies aber statistisch nicht signifikant war (vs. Allgemeinbevölkerung 1: $p = 0.249$, vs. Allgemeinbevölkerung 2: $p = 0.267$). Die häufigsten HLA-DRB1-Allelfrequenzen sind Tabelle 35 und 36 zu entnehmen. Auffällig, aber nicht statistisch signifikant, ist hier ein höheres Ranking von HLA-DRB1*03 im PCNSV-Kollektiv.

TABELLE 33

HLA-DRB1*01 UND HLA-DRB1*03 IM PCNSV-KOLLEKTIV VERSUS ALLGEMEINBEVÖLKERUNG 1

HLA-DRB1	Allgemeinbevölkerung 1	Allgemeinbevölkerung 1	PCNSV	PCNSV			
	AF absolut	AF %	AF absolut	AF %	p-Value (Fishers*)	OR	95% KI
HLA-DRB1*01	2998	11.2%	1	2,1%	0.039* ***	0.2	0.0-1.13
HLA-DRB1*03	3026	11.3%	10	20,8%	0.037** ***	2.1	1.0-4.15

*Two tailed Fisher Exact Test

** Chi-Quadrat

***Nach Holm Prozedur statistisch nicht signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0.004

TABELLE 34

HLA-DRB1*01 UND HLA-DRB1*03 IM PCNSV-KOLLEKTIV VERSUS ALLGEMEINBEVÖLKERUNG 2

HLA-DRB1	Allgemeinbevölkerung 2	Allgemeinbevölkerung 2	PCNSV	PCNSV			
	AF absolut	AF %	AF absolut	AF %	p-Value (Chi-Square)	OR	95% KI
HLA-DRB1*01	1848	11,7%	1	2,1%	0.038**	0.2	0.004-0.94
HLA-DRB1*03	2034	12,9%	10	20,8%	0.103	1.8	0.83-3.70

**Nach Holm Prozedur statistisch nicht signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0.004

TABELLE 35

DIE HÄUFIGSTEN HLA-DRB1-ALLELFREQUENZEN IM PCNSV-KOLLEKTIV UND IN DER ALLGEMEINBEVÖLKERUNG 1

HLA-DRB1-Allelfrequenzen	Allgemeinbevölkerung 1	%	PCNSV-Kollektiv	%
Häufigste	HLA-DRB1*15	15,7%	HLA-DRB1*15	22,9%
Zweithäufigste	HLA-DRB1*04	13,4%	HLA-DRB1*03	20,8%
Dritthäufigste	HLA-DRB1*07	12,6%	HLA-DRB1*04	18,8%

TABELLE 36

DIE HÄUFIGSTEN HLA-DRB1-ALLELFREQUENZEN IM PCNSV-KOLLEKTIV UND IN DER ALLGEMEINBEVÖLKERUNG 2

HLA-DRB1-Allelfrequenzen	Allgemeinbevölkerung 2	%	PCNSV-Kollektiv	%
Häufigste	HLA-DRB1*04	15,9%	HLA-DRB1*15	22,9%
Zweithäufigste	HLA-DRB1*15	15,2%	HLA-DRB1*03	20,8%
Dritthäufigste	HLA-DRB1*07	13,8%	HLA-DRB1*04	18,8%

III.7.4 HLA-DQB1
HLA-DQB1– PCNSV- UND NON-PCNSV-KOLLEKTIV

Statistisch zeigte sich kein auffälliger Unterschied im HLA-DQB1-Verteilungsmuster. Die häufigsten Allelfrequenzen sind über die Kollektive vergleichbar verteilt (Tabelle 37).

TABELLE 37

DIE HÄUFIGSTEN HLA-DQB1-ALLELFREQUENZEN IM PCNSV-KOLLEKTIV UND IM NON-PCNSV-KOLLEKTIV

HLA-DQB1- Allelfrequenzen	Non-PCNSV- Kollektiv	%	PCNSV-Kollektiv	%
Häufigste	HLA-DQB1*02	31,8%	HLA-DQB1*02	29,2%
			HLA-DQB1*03	29,2%
Zweithäufigste	HLA-DQB1*03	29,5%	HLA-DQB1*06	27,1%
Dritthäufigste	HLA-DQB1*06	19,3%	HLA-DQB1*05	8,3%

HLA DQB1– PCNSV- UND ALLGEMEINBEVÖLKERUNG

Statistisch zeigte sich kein auffälliger Unterschied im HLA-DQB1-Verteilungsmuster, so dass darauf verzichtet wird, die Daten zu zeigen. Die drei häufigsten HLA-DQB1-Allelfrequenzen für die zwei Kollektive sind Tabelle 38 zu entnehmen.

TABELLE 38

DIE HÄUFIGSTEN HLA-DQB1-ALLELFREQUENZEN IM PCNSV-KOLLEKTIV UND IN DER ALLGEMEINBEVÖLKERUNG 2

HLA-DQB1- Allelfrequenzen	Allgemein- bevölkerung 2	%	PCNSV-Kollektiv	%
Häufigste	HLA-DQB1*03	32,7%	HLA-DQB1*02	29,2%
			HLA-DQB1*03	29,2%
Zweithäufigste	HLA-DQB1*06	25,6%	HLA-DQB1*06	27,1%
Dritthäufigste	HLA-DQB1*02	23,0%	HLA-DQB1*05	8,3%

SIGNIFIKANTE ODER EINE TENDENZ AUFWEISENDE HLA-ALLELFREQUENZEN

Signifikante oder eine Tendenz aufweisende Unterschiede in den HLA-Allelfrequenzen der verschiedenen Kollektive sind zusammenfassend den Tabellen 39 und 40 zu entnehmen.

TABELLE 39

STATISTISCH AUFFÄLLIGE ABER NICHT SIGNIFIKANTE HLA-MUSTER IM PCNSV-KOLLEKTIV VERSUS NON-PCNSV-KOLLEKTIV

Statistisch auffällige HLA-Muster PCNSV versus Non-PCNSV				
HLA	Häufiger im PCNSV-Kollektiv	p-Value (Fishers*)	Häufiger im Non-PCNSV-Kollektiv	p-Value (Fishers*)
HLA-B	HLA-B*49	0.117	HLA-B*27	0.094
HLA-DRB1	HLA-DRB1*15	0.086	HLA-DRB1*01	0.096
HLA-DQB1	HLA-DQB1*04	0.126		

*Two tailed Fisher Exact Test

TABELLE 40

STATISTISCH AUFFÄLLIGE HLA-MUSTER IM PCNSV-KOLLEKTIV VERSUS ALLGEMEINBEVÖLKERUNG 1 UND 2

Statistisch auffällige HLA-Muster in PCNSV versus Allgemeinbevölkerung				
HLA	Häufiger im PCNSV-Kollektiv	p-Value (Fishers*)	Häufiger in der Allgemeinbevölkerung 1 und 2	p-Value (Fishers*)
HLA-A	HLA-A*69	0.002(1)		
	HLA-A*69	0.037**(2)		
HLA-B	HLA-B*49	0.027***(1) 0.024***(2)		
HLA-DRB1	HLA-DRB1*03	0.037**(1)	HLA-DRB1*01	0.039**(1) 0.038**(2)

*Two tailed Fisher Exact Test

**Nach Holm Prozedur statistisch nicht signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0.004

***Nach Holm Prozedur statistisch nicht signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0.003

(1) Allgemeinbevölkerung 1 (Müller et al., 2003)

(2) Allgemeinbevölkerung 2 (Mayers et al., 2007)

IV DISKUSSION

Die zentrale Fragestellung der vorliegenden Untersuchung war erstens, ob sich anhand von Symptomkonstellationen in Zusammenhang mit Untersuchungsergebnissen prädiktive Faktoren für das Vorliegen einer PCNSV eruieren lassen, und zweitens, ob anhand der HLA-Analyse eine Hypothesengenerierung bezüglich statistisch auffälliger Unterschiede in der Allelfrequenzverteilung möglich ist, die zu einer Fallzahlplanung für eine spätere, schließende Studie verwendet werden könnte.

Unsere Untersuchung weist einige Limitierungen auf. Aufgrund der vorwiegend retrospektiven Datenerhebung ist die Datenlage in Bezug auf einige Untersuchungsergebnisse inkomplett. Zudem erfolgte keine Unterteilung in histopathologische Subtypen. Ein Selektionsbias durch externe Zuweisung mit der Verdachtsdiagnose einer PCNSV kann nicht ausgeschlossen werden. Die Anzahl der Probanden war gering, was der Tatsache geschuldet ist, dass es sich bei der PCNSV um eine sehr seltene Erkrankung handelt. Aufgrund der geringen Gruppengröße ist es möglich, dass statistisch nicht auffällige Unterschiede zwischen den Gruppen in einer größeren Kohorte statistisch auffällig gewesen wären. Insbesondere für die HLA-Analyse ist die Anzahl an Probanden in unserer Kohorte zu gering, um eine finale Aussage treffen zu können.

In der vergleichenden Betrachtung der vorliegenden Studienergebnisse mit Literaturdaten wurde aufgrund des vergleichbaren Studiendesigns mit retrospektiver Datenerhebung und strenger Diagnosestellung bei ausreichender Kohortengröße unser PCNSV-Kollektiv vorwiegend mit der PCNSV-Kohorte von Salvarani et al. 2007 und Krämer et al. 2011a, soweit nicht anders erwähnt, verglichen.

Bezüglich der Geschlechterverteilung war auch in unserer Population eine männliche Prädominanz nachzuweisen, ähnlich wie Hajj-Ali et al. (Hajj-Ali et al., 2011 und 2013) und Birnbaum und Hellmann (Birnbaum und Hellmann, 2009) und anders als bei Krämer und Salvarani (Kraemer und Berlit, 2011a; Salvarani et al., 2007), wo sich eine weibliche Prädominanz zeigte. Das mittlere Alter lag mit 42,8 Jahren eher im jüngeren Durchschnitt (Birnbaum und Hellmann, 2009; de Boysson et al., 2014; Giannini et al., 2012; Kraemer und Berlit, 2011a; Salvarani et al., 2007).

Entgegen der Literatur, wo ein langsam schleichender Beginn beschrieben wird (Birnbaum und Hellmann 2009; Giannini et al., 2012), zeigte sich in unserem Kollektiv in 52% ein akuter Symptombeginn. Auch die initialen Symptome differierten: während Salvarani et al. 2007 Kopfschmerzen als häufigstes Symptom bei bis zu 63% der Patienten und kognitive

Einschränkungen bei bis zu 53% beschrieben, waren die häufigsten Symptome in unserem Kollektiv Paresen (52%) und Sensibilitätsstörungen (44%), welches mit den Daten von Kraemer und Berlit 2011a korreliert (Paresen 61,9%, Sensibilitätsstörungen 42,9%). Kopfschmerzen traten bei 36% auf (Giannini et al. 2012 62%; Kraemer und Berlit, 2011a 42,9%; Salvarani et al., 2007 63%), kognitive Einschränkungen bei 28% (Giannini 53%; Kraemer 38,1%; Salvarani 50%). Die Symptome beim letzten Follow up konnten mangels fehlender Daten in der Literatur nicht verglichen werden.

In unserer Kohorte fand sich ein schlechteres Outcome (Mittelwert des MRS-Score von 2,8 und Median von 3,0, Range 0-6; Kraemer und Berlit, 2011: Median 2,0, Range 1-6) bei vergleichbaren Einschränkungen zu Erkrankungsbeginn. Die Sterberate (12%) war im Vergleich zur Literatur statistisch nicht auffällig (5,8% de Boysson et al., 2014; 14,3% Kraemer und Berlit, 2011a; 16,8% Salvarani et al., 2007).

Häufiger (88%) als in den Voruntersuchungen (Kraemer 57,1%; Salvarani 48,5%) wurde eine Biopsie (cerebral oder im Myelon) durchgeführt und häufiger (72%) war die PCNSV bioptisch gesichert (36,5% de Boysson et al., 2014, 28,6% Kraemer und Berlit, 2011a und 30,7% Salvarani et al., 2007). Dieser Unterschied ist wahrscheinlich auf konservativer gehandhabte Einschlusskriterien zurückzuführen. Aufgrund der geplanten HLA-Analyse wurden Patienten, deren PCNSV-Diagnose als nicht eindeutig gesichert betrachtet werden konnte, nicht in die PCNSV-Kohorte eingeschlossen. In unserem Kollektiv waren nur 22,7% der Biopsiebefunde negativ für eine PCNSV (39% de Boysson et al., 2014; 50% Kraemer und Berlit, 2011a, 36,7% Salvarani et al., 2007).

Seltener (56%) als in früheren Untersuchungen (81% Kraemer und Berlit, 2011a; 83,2% Salvarani et al., 2007) wurde eine konventionelle Angiographie der cerebralen Arterien durchgeführt. Erklärend ist hier, dass PCNSV, welche MR-tomographisch mit tumorartigen Massenläsion cerebral oder spinal imponierten (40% in unserem Kollektiv) aufgrund des Tumorverdachts tendenziell primär einer Biopsie zugeführt wurden, welche die Diagnose sicherte. Auf eine konventionelle Angiographie wurde nachfolgend häufig verzichtet, auch wenn diese für die Verlaufsbeurteilung und Evaluierung des Therapieansprechens wichtig gewesen wäre. PCNSV-typische Angiographiebefunde (71,4%) (76,5% Kraemer und Berlit, 2011a; 75,3% Salvarani et al., 2007) respektive MR- oder CT-Angiographiebefunde (61,1%) (59% Salvarani et al., 2007; 47% Kraemer und Berlit, 2011a) waren zahlenmäßig vergleichbar.

Bei 96% unserer Probanden des PCNSV-Kollektivs wurde eine MRT-Untersuchung des Hirnschädels durchgeführt (Kraemer und Berlit, 2011a 100%; Salvarani et al., 2007 89%), diese war in 100% pathologisch (Kraemer und Berlit, 2011a 100%; Salvarani et al., 2007

97%). Der MRT-Befund blieb unspezifisch. In unserem Kollektiv waren häufiger intrakranielle Kontrastmittelanreicherungen mit 66,7% (Kraemer und Berlit, 2011a 38,1%; Salvarani et al., 2007 36,7%), tumorartige Massenläsionen mit 29,2% (Molloy et al., 2008b 4%) und intrakranielle Blutungen mit 16,7% (Salvarani et al., 2007 8%). Das Myelon-MRT konnte aufgrund unzureichender Literaturodaten nicht verglichen werden.

Bei 92% der PCNSV-Probanden erfolgte eine Liquoranalyse (Kraemer und Berlit, 2011a 90,5%; Salvarani et al., 2007 74,3%), womit unsere Studiendaten diesbezüglich umfassender sind als in der Literatur vorbeschrieben. 68% wiesen einen pathologischen Liquorbefund im Sinne einer Zellzahlerhöhung $>5 / \mu\text{l}$ (52%) und / oder einer Proteinerhöhung $>45 \text{ mg / dl}$ (48%) auf (Kraemer und Berlit, 2011a 68,4%; Salvarani et al., 2007 88%), dies entspricht den Ergebnissen in der Literatur. Oligoklonale Banden waren selten positiv (8%) (Kraemer und Berlit, 2011a 23,5%). Eine intrathekale IgG-Erhöhung fand sich immerhin in 20%, dies ist so in der Literatur vorbeschrieben (Néel und Pagnoux, 2009).

88,4% der PCNSV-Probanden erhielten eine duplexsonographische Untersuchung der Hirnarterien (100% bei Kraemer und Berlit, 2011a). Duplexsonographisch (extra- und intrakranielle Duplexsonographie) konnten nur in 21,1% intrakranielle Auffälligkeiten festgestellt werden (Kraemer und Berlit, 2011a 47,6%), bei keinem fanden sich extrakranielle Auffälligkeiten (Kraemer und Berlit, 2011a 4,8%), der Großteil (78,9%) wies einen unauffälligen duplexsonographischen Befund auf (Kraemer und Berlit, 2011a 47,6%).

Der Großteil der PCNSV-Probanden (68,8%) zeigte keine auffälligen EEG-Befunde, vergleichbar mit denen der Kohorte von Kraemer und Berlit, 2011a. Bei Salvarani et al. 2007 wiesen hingegen 77% pathologische EEG-Befunde auf.

Eine der Stärken dieser Studie ist, dass die Einschlusskriterien für das PCNSV-Kollektiv sehr streng waren, was die Anzahl der falsch positiven Diagnosen minimiert. Dennoch handelt es sich bei unserem Kollektiv um das zweitgrößte europäische Kollektiv, welches bislang untersucht wurde und weltweit um das Kollektiv mit den prozentuell meisten bioptisch gesicherten PCNSV. In 72% konnte die Diagnose einer PCNSV bioptisch gesichert werden und in nur 28% fußte die Diagnose ausschließlich auf dem Angiographiebefund (erweiterte Diagnosekriterien nach Birnbaum und Hellmann, 2009). So schien gewährleistet, saubere und verwertbare Ergebnisse zu erhalten. Die hohe Anzahl falsch positiver PCNSV-Diagnosen mit 63,8% in unserem Gesamt-Kollektiv ist in Anbetracht der Therapiefolgen sehr kritisch zu sehen und muss unbedingt vermieden werden. Dies ist nach aktuellem Wissensstand die erste Studie, die eine konkrete Zahl an Fehldiagnosen innerhalb eines mit der Diagnose PCNSV zugewiesenen Kollektivs aufzeigt (Kraemer und Berlit, 2011a; Salvarani et al., 2011, de Boysson et al., 2014).

Da es bezüglich Alter, Geschlecht, Beobachtungszeitraum und die Anzahl der Komorbiditäten keine statistisch auffälligen Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven gab, ist ein Selektionsbias aufgrund dieser Parameter nicht anzunehmen. Andererseits bestätigt dieses Ergebnis, dass diese Parameter bei der klinischen Unterscheidung der entsprechenden Differentialdiagnosen nicht hilfreich sind.

Nach unseren Daten kann anhand der klinischen Symptomatik zu Beginn und im Verlauf nicht zwischen einer PCNSV und ihren Differentialdiagnosen unterschieden werden. Die PCNSV ist jedoch durch ein schlechteres klinisches Outcome bis hin zum Tod gekennzeichnet. Dies macht die Notwendigkeit einer raschen und richtigen Diagnosestellung mit frühzeitigem Therapiebeginn deutlich.

Die angiographischen Befunde waren mit der Literatur kongruent, MR-tomographisch zeigte unser Kollektiv häufiger Kontrastmittelanreicherungen und tumorartige Massenläsionen und unterschied sich in diesen Parametern auch statistisch auffällig von der Kontrollgruppe. Das gehäufte Auftreten in unserem Kollektiv gegenüber der Literatur und der Kontrollgruppe kann aber auch ein Bias sein und sollte daher in einem größeren Kollektiv überprüft werden. Ebenso muss einschränkend erwähnt werden, dass in unserem Kollektiv keiner der Probanden eine andere cerebrale Raumforderung als durch eine PCNSV bedingt hatte, so dass in einem anders zusammengesetzten Kollektiv diese Ergebnisse so unter Umständen nicht reproduziert werden könnten.

Liquorchemisch zeigte unser PCNSV-Kollektiv übereinstimmende Ergebnisse mit der Literatur im Sinne eines zwar pathologischen aber unspezifischen Liquorbefundes mit Zellzahl- und Proteinerhöhung, eine Unterscheidung anhand dieser Parameter zu den Kontrollprobanden war jedoch nicht möglich. Erhöhtes intrathekales IgG war jedoch häufiger in PCNSV-Probanden nachzuweisen.

Während ein duplexsonographischer Normalbefund in unserem PCNSV-Kollektiv auch im Vergleich mit Literaturdaten häufig war und sich das Kollektiv diesbezüglich auch von der Kontrollgruppe unterschied, wiesen Probanden des Non-PCNSV-Kollektivs häufiger pathologische Echokardiographiebefunde auf. Andere Parameter (EEG, EKG, Blutdruckmessung) wiesen keine Unterscheidungsmöglichkeit auf.

Bestätigen lässt sich demnach, was aus anderen Arbeiten schon bekannt war, dass es kein Kardinalsymptom und keinen diagnostischen Marker für die PCNSV gibt. Innerhalb unseres Kollektivs aus Probanden mit der Verdachtsdiagnose einer PCNSV konnte die Diagnose nur in der interdisziplinären Zusammenschau von klinischer Symptomatik und Befunden vor dem Hintergrund vorhandener Expertise gesichert oder widerlegt werden.

Unabhängig ob Studie oder klinischer Alltag, es ist eine genaue, umfangreiche und interdisziplinäre Diagnostik zur Diagnose einer PCNSV erforderlich. Diese sollte immer an einem spezialisierten Zentrum erfolgen oder zumindest im Rahmen einer Zweitmeinung dort verifiziert werden.

Anhand unserer Daten steht zu befürchten, dass die PCNSV überdiagnostiziert und – behandelt ist. Aufgrund von Nebenwirkungen und potentiellen Langzeitfolgen einer immunsuppressiven Therapie sollte zur Vermeidung iatrogenen Schädigung durch den Behandler dringend der diagnostische Algorithmus eingehalten werden. Das Vorkommen von Patienten wie in unserem Kollektiv, die eine immunsuppressive Behandlung erhalten, ohne dass jemals eine konventionelle Angiographie durchgeführt wurde, dürfte nicht sein.

Eine PCNSV mit unauffälligem Liquor und cerebralem MRT bei einem unbehandelten Patienten ist als sehr unwahrscheinlich anzusehen. Liquorbefund und cerebrales MRT imponieren insbesondere in unserem Kollektiv jedoch als unspezifische Befunde, und sind daher nicht geeignet zur Diagnosesicherung oder –verwerfung. Das angiographische Bild – und nicht in allen Fällen werden die intrazerebralen Gefäße, sei es mit CT- oder MR-Angiographie oder mit konventioneller Angiographie, untersucht – ist spezifischer aber nicht exklusiv. Diagnostischer Goldstandard ist und bleibt die leptomeningeal-parenchymatöse Biopsie. Das Eingriffsrisiko an einem erfahrenen Zentrum sollte geringer als das Risiko einer nicht indizierten langfristigen immunsuppressiven Therapie eingeschätzt werden. Doch auch nach erfolgter Biopsie bestehen Unsicherheiten: eine nicht geringe Anzahl falsch negativer Befunde, aber auch vaskulitische Veränderungen der Gefäße auf dem Boden einer nicht erfassten Grunderkrankung im Sinne eines falsch positiven Befundes, sind möglich. Deshalb ist eine umfassende Abklärung der möglichen Differentialdiagnosen so wichtig. Laborchemische Auffälligkeiten und andere Organpathologien deuten auf eine andere Genese oder eine sekundäre ZNS-Vaskulitis hin. Die Häufigkeit sekundärer cerebraler Vaskulitiden (in unserem Gesamtkollektiv 14,5% entsprechend 22,7% im Non-PCNSV-Kollektiv) macht die Notwendigkeit einer umfangreichen, ggf. interdisziplinären und genauen Diagnostik deutlich, zumal eine komorbide Autoimmunerkrankung oder ein auffälliges Kollagenosescreeing im Serum auf eine sekundäre Genese hindeuten. Eine internistisch-rheumatologische Mitbegutachtung sollte Bestandteil des diagnostischen Prozederes sein.

Unsere Studie untersuchte erstmals HLA-Muster in einem PCNSV-Kollektiv. Dies erfolgte vergleichend zu einer Kontrollgruppe mit anderen Erkrankungen und zu Datenbanken, die Ergebnisse von HLA-Analysen gesunder Spender zur Verfügung stellen. Hier war das Ziel eine Hypothesengenerierung bezüglich statistischer Auffälligkeiten in der

Allelfrequenzverteilung. Zunächst bleibt anzumerken, dass für die Statistik der HLA-Analyse strenge Kriterien verwandt wurden, um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden. Aufgrund der hohen Variabilität und der kleinen Fallzahl dieser Studie vor dem Hintergrund einer sehr seltenen Erkrankung führte dies zu einem hohen Signifikanzniveau, festgelegt durch die Holm Prozedur. Konsekutiv ist es daher möglich, dass einige Ergebnisse in einer größeren Population mit entsprechender Power signifikant geworden wären, es in dieser Untersuchung jedoch nicht waren. Daher werden auch Ergebnisse, die nur eine Tendenz aufwiesen, diskutiert. Ob sich anhand dieser Ergebnisse protektive oder prädiktive HLA-Konstellationen ableiten lassen, wäre durch eine weitere Studie mit entsprechend größerer Fallzahl zu klären.

Zusammenfassend konnte für HLA-A zwischen PCNSV- und Non-PCNSV-Kollektiv kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Ob sich für HLA-A*69 in einem größeren Kollektiv die hier dargestellte Signifikanz (vs. Allgemeinbevölkerung 1) bzw. Tendenz (vs. Allgemeinbevölkerung 2) im Sinne eines prädiktiven Faktors für eine PCNSV bestätigen oder widerlegen lässt, bleibt abzuwarten. Betont werden sollte jedoch, dass eine Odds Ratio von 29.12 auf einen starken Zusammenhang hinweist (PCNSV vs. Allgemeinbevölkerung 2).

Für HLA-B*49 als auffälliges Ergebnis war die statistische Power nicht ausreichend. Hier zeichnete sich jedoch eine Tendenz mit einem häufigeren Vorkommen im PCNSV-Kollektiv ab. Dies ist insbesondere interessant, da dies über alle drei Kollektive konsistent war, die Odds Ratio für einen starken positiven Zusammenhang spricht und HLA-B*49 im PCNSV-Kollektiv im Ranking an 3. Stelle, in den anderen Kollektiven im unteren Ranking-Bereich steht. Da es sich hierbei, wie auch bei HLA-A*69, um ein seltenes Antigen handelt, wird es jedoch schwer werden, dies statistisch belastbar als Risikofaktor darzustellen.

Für HLA-DRB1 zeigte sich über alle drei Kontrollkollektive hinweg eine statistisch auffällig verminderte Allelfrequenz für HLA-DRB1*01 im PCNSV-Kollektiv im Sinne eines potentiell protektiven Faktors. Für einen starken negativen Zusammenhang spricht auch die niedrige Odds Ratio (0.166, 0.169 und 0.160). HLA-DRB1*03 trat im PCNSV-Kollektiv vergleichend zur Allgemeinbevölkerung 1 häufiger auf, stand auch im Ranking höher, dies war jedoch statistisch nicht signifikant und konnte vergleichend zum Non-PCNSV-Kollektiv und zur Allgemeinbevölkerung 2 nicht repliziert werden. HLA-DRB1*03 ist jedoch ein Antigen, das bei anderen Autoimmunerkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus Typ 1 (Roark et al., 2014), systemischem Lupus erythematosus (Morris et al., 2014), Autoimmunhepatitis Typ 1 (de Boer et al., 2014) und anderen als Suszeptibilitätsantigen identifiziert werden konnte und wäre somit für weitere Untersuchungen von Interesse. Dass sich kein statistisch

signifikanter Unterschied zum Non-PCNSV-Kollektiv feststellen ließ, könnte auch dadurch bedingt sein, dass im Non-PCNSV-Kollektiv ebenfalls viele Autoimmunerkrankungen eingeschlossen waren.

Für HLA-DRB1*15 und HLA-DRB1*16 konnten auffällige Ergebnisse gezeigt werden, die jedoch über die Kollektive nicht konsistent und statistisch nicht signifikant waren. Eine Odds Ratio > 1 weist jedoch auf einen positiven Zusammenhang hin.

Für HLA-DQB1 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Interessanterweise zeigten sich sowohl im Vergleich zwischen PCNSV- und Non-PCNSV-Kollektiv als auch im Vergleich zwischen PCNSV und Allgemeinbevölkerung statistische Auffälligkeiten. Dies weist auf eine genetische Suszeptibilität der PCNSV hin und ist vielversprechend, in der Aussage jedoch durch die Größe des Kollektivs limitiert. Eine schließende Studie mit höheren Fallzahlen wäre erforderlich, um unsere Ergebnisse zu bestätigen oder zu widerlegen. Unter der Annahme von $\alpha = 0.05$ und der Vorgabe einer Power von 80% bei individuell ermittelten Verhältnissen von Fällen zu Kontrollen lassen sich unterschiedliche Fallzahlen für eine Folgestudie generieren. Je größer das Kontrollkollektiv, desto geringer kann die Anzahl der Fälle im PCNSV-Kollektiv sein. So wären für den Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung 1 für HLA-A*69 47 Probanden, für HLA-B*49 37 Probanden, für HLA-DRB1*01 37 Probanden, für HLA-DRB1*03 51 Probanden und für HLA-DRB1*16 75 Probanden mit PCNSV erforderlich. Die Fallzahlen vergleichend mit der Allgemeinbevölkerung 2 für das PCNSV-Kollektiv wären ähnlich. Bei >1000 liegen die erforderlichen Fallzahlen für das PCNSV-Kollektiv vergleichend mit dem Non-PCNSV Kollektiv für HLA-A*69, HLA-DRB1*03 und HLA-DRB1*16. Für HLA-DRB1*01 würden hingegen 39 Probanden ausreichend sein. Nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen wäre $\alpha = 0.001$, was z.B. bei der Fallzahlgenerierung für HLA-DRB1*03 zu einer um einen Faktor 1,5 höheren Fallzahl führen würde.

Deutlich wird anhand dieser Zahlen, dass die Fallzahlen zum Vergleich mit den beiden großen Allgemeinbevölkerungskollektiven realistisch zu erreichen wären. Das Erreichen der Fallzahlen für eine erweiterte Fall-Kontrollstudie mit einem PCNSV- und einem Non-PCNSV-Kollektiv ist jedoch auch multizentrisch eher unrealistisch mit Ausnahme von HLA-DRB1*01. Problematisch bei einer multizentrischen Rekrutierung könnten potentiell unterschiedliche Diagnosestandards, die bei Fehldiagnosen zu einer Ergebnisverfälschung führen würden, sein.

Ob eine HLA-Analyse in Zukunft Auskunft darüber wird geben können, ob eine PCNSV oder eine andere Diagnose vorliegt, kann anhand der vorliegenden Daten noch nicht abschließend beurteilt werden.

V ZUSAMMENFASSUNG

Die primäre Vaskulitis des zentralen Nervensystems (PCNSV) ist eine sehr seltene und bislang unzureichend verstandene Erkrankung mit einer Entzündung und Zerstörung der mittleren und kleinen Gefäße ausschließlich des zentralen Nervensystems, deren klinische Präsentation unspezifisch und Diagnosesicherung schwierig und invasiv ist. Ziel dieser Untersuchung war heraus zu finden, ob sich innerhalb eines Kollektivs mit der Zuweisungsdiagnose PCNSV klinische, diagnostische oder genetische Faktoren prädiktiv oder protektiv für eine PCNSV erweisen.

In 36,2% wurde die Diagnose einer PCNSV gesichert (72% bioptisch, 28% angiographisch), in 63,8% fand sich eine andere Erkrankung. Anhand der klinischen Symptomatik konnte nicht zwischen einer PCNSV und ihren Differentialdiagnosen unterschieden werden, ein schlechteres klinisches Outcome war jedoch assoziiert ($p = 0.005$). Die Untersuchungsergebnisse waren mit den in der Literatur für PCNSV vorbeschriebenen kongruent, jedoch nur in der Zusammenschau geeignet, die Differentialdiagnosen abzugrenzen. Statistisch signifikant zwischen den Kollektiven unterschieden Biopsieergebnis ($p = 0.004$), Kontrastmittelanreicherung ($p = 0.000$) oder tumorartige Massenläsion ($p = 0.008$) in der Magnetresonanztomographie (MRT), intrathekale IgG-Erhöhung ($p = 0.020$), unauffälliger Duplexbefund der Hirnarterien ($p = 0.022$) und die Befundung der Angiographie ($p = 0.010$) durch einen erfahrenen Neuroradiologen.

Prädiktive genetische Assoziationen im Humanen Leukozyten Antigen (HLA) im PCNSV-Kollektiv vs. Allgemeinbevölkerung zeigten sich für HLA-A*69 ($p = 0.002$). Potentiell prädiktiv, da auffällig aber statistisch nicht signifikant, waren HLA-B*49 und DRB1*03, in diesem Sinne potentiell protektiv war HLA-DRB1*01.

Um HLA-assoziierte prädiktive und vielleicht auch protektive Faktoren, die ein wichtiger diagnostischer Baustein sein könnten, zu bestätigen oder zu widerlegen, ist eine Untersuchung mit höherer Fallzahl erforderlich. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung könnte diese nur multizentrisch und bei einheitlichen Diagnosestandards generiert werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Alba, M.A., Espígol-Frigolé, G., Prieto-González, S., Tavera-Bahillo, I., García-Martínez, A., Butjosa, M., Hernández-Rodríguez, J., Cid, M.C. (2011): Central nervous system vasculitis: still more questions than answers. *Curr. Neuropharmacol.* 9(3), 437-48.
2. Alhabi, M., Moore, P.M. (1994): Serial angiography in isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology.* 44, 1221-26.
3. Alrawi, A., Trobe, J.D., Blaivas, M., Musch, D.C. (1999): Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology.* 53(4), 858-60.
4. Bahram, S., Bresnahan, M., Geraghty, D.E., Spies, T. (1994): A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 91, 6259-63.
5. Beigel, A., Lehmann, H., Westphal, E. (1981): The spectrum of histocompatibility antigens (HLA) in Wegener's granulomatosis. *Arch. Otorhinolaryngol.* 233(2), 157-60.
6. Benseler, S.M., Silverman, E., Aviv, R.I., Schneider, R., Armstrong, D., Tyrrell, P.N., deVeber, G. (2006): Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum.* 54(4), 1291-7.
7. Berlit P. (2009): Primary angiitis of the CNS – an enigma that needs world-wide efforts to be solved. *Eur J Neurol.* 16, 10–11.
8. Berlit P. (2010): Diagnosis and treatment of cerebral vasculitis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 3, 29–42.
9. Berlit, P., Kraemer, M., Baumgaertel, M. (2012): Leitlinie Zerebrale Vaskulitis. In: Diener, H.C., Weimar, C., Berlit, P. *et al.*, eds. *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.* Stuttgart: Thieme; S.406–27.
10. Berlit, P., Kraemer, M. (2013): Cerebral vasculitis in adults: what are the steps in order to establish the diagnosis? Red flags and pitfalls. *Clin and Experimental Immunology.* 175, 419-424.
11. Birnbaum, J., Hellmann, D.B. (2009): Primary angiitis of the central nervous system. *Arch. Neurol.* 66(6), 704-9.
12. Calabrese, L.H., Mallek, J.A. (1988): Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore).* 67(1), 20-39.
13. Calabrese, L.H., Duna, G.F., Lie, J.T. (1997): Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum.* 40, 1189-201.
14. Calabrese, L.H. (2003): Clinical management issues in vasculitis. Angiographically defined angiitis of the central nervous system: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Clin. Exp. Rheumatol.* 21(6 Suppl 32), 127-30.

15. Calabrese, L.H., Dodick, D.W., Schwedt, T.J., Singhal, A.B. (2007). Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann. Intern. Med.* 146(1), 34-44.
16. Cellucci, T., Tyrrell, P.N., Pullenayegum, E., Benseler, S.M. (2012): von Willebrand factor antigen--a possible biomarker of disease activity in childhood central nervous system vasculitis? *Rheumatology (Oxford)*. 51(10),1838-45.
17. Craviato, H., Feigin, I. (1959): Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology*. 9, 599-609.
18. Cupps, T.R., Moore, P.M., Fauci, A.S. (1983): Isolated angiitis of the central nervous system. Prospective diagnostic and therapeutic experience. *Am. J. Med.* 74(1), 97-105.
19. Dababneh, A., Gonzalez-Gay, M.A., Garcia-Porrúa, C., Hajeer, A., Thomson, W., Ollier, W. (1998): Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica can be differentiated by distinct patterns of HLA class II association. *J. Rheumatol.* 25, 2140–2145.
20. de Boer, Y.S., van Gerven, N.M., Zwiers, A., Verwer, B.J., van Hoek, B., van Erpecum, K.J., Beuers, U., van Buuren, H.R., Drenth, J.P., den Ouden, J.W., Verdonk, R.C., Koek, G.H., Brouwer, J.T., Guichelaar, M.M., Vrolijk, J.M., Kraal, G., Mulder, C.J., van Nieuwkerk, C.M., Fischer, J., Berg, T., Stickel, F., Sarrazin, C., Schramm, C., Lohse, A.W., Weiler-Normann, C., Lerch, M.M., Nauck, M., Völzke, H., Homuth, G., Bloemena, E., Verspaget, H.W., Kumar, V., Zhernakova, A., Wijmenga, C., Franke, L., Bouma, G.; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group; LifeLines Cohort Study; Study of Health in Pomerania. (2014): Genome-wide association study identifies variants associated with autoimmune hepatitis type 1. *Gastroenterology*. 147(2); 1443-52.
21. de Boysson, H., Zuber, M., Naggara, O., Neau, J.P., Gray, F., Bousser, M.G., Crassard, I., Touzé, E., Couraud, P.O., Kerschen, P., Oppenheim, C., Detante, O., Faivre, A., Gaillard, N., Arquizan, C., Bienvenu, B., Néel, A., Guillevin, L., Pagnoux, C., French Vasculitis Study Group and the French NeuroVascular Society.(2014): Primary angiitis of the central nervous system: description of the first fifty-two adults enrolled in the French cohort of patients with primary vasculitis of the central nervous system. *Arthritis Rheumatol.* 66(5), 1315-26.
22. Ducros, A., Bousser, M.G. (2009): Reversible vasoconstriction syndrome. *Pract. Neurol.* 9, 256-67.
23. Ducros, A. (2012): Reversible vasoconstriction syndrom. *Lancet Neurol.* 1, 906-17.
24. Duna, G.F., Calabrese, L.H. (1995): Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J. Rheumatol.* 22, 662-67.
25. Elkon, K.B., Sutherland, D.C., Rees, A.J., Hughes, G.R., Batchelor, J.R. (1983): HLA antigen frequencies in systemic vasculitis: increase in HLA-DR2 in Wegener's granulomatosis. *Arthritis and rheumatism.* 26:1, 102-5.

26. French, K.F., Hoesch, R.E., Allred, J., Wilder, M., Smith, A.G., Digre, K.B., La Barge, D.V. 3rd (2012): Repetitive use of intra-arterial verapamil in the treatment of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J. Clin. Neurosci.* 19, 174–76.
27. Galeazzi, M., Fioravanti, A., Minari, C., Selvi, E., Veronesi, M., Marcolongo, R. (1996): HLA-B27 positive ankylosing spondylitis and polyarteritis nodosa: a case report. *Clin. Rheumatol.* 15(2), 204-6.
28. Giannini, C., Salvarani, C., Hunder, G., Brown, R.D. (2012): Primary central nervous system vasculitis: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol.* 123(6), 759-72.
29. Gilden, D.H., Kleinschmidt-DeMasters, B.K., LaGuardia, J.J., Mahalingam, R., Cohrs, R.J. (2000): Neurologic Complications of the Reactivation of Varicella–Zoster Virus. *N. Engl. J. Med.* 342, 635-645
30. Goertz, C., Wegner, C., Brück, W., Berlit, P. (2010) Primary angiitis of the CNS with pure spinal cord involvement: a case report. *J. Neurol.* 257(10), 1762-4.
31. Gonzalez-Gay, M.A., Garcia-Porrúa, C., Llorca, J., Hajeer, A.H., Branas, F., Dababneh, A., Gonzalez-Louzao, C., Rodriguez-Gil, E., Rodriguez-Ledo, P., Ollier, W.E. (2000): Visual manifestations of giant cell arteritis: trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore)*, 79, 283–292.
32. Gonzalez-Gay, M.A., Rueda, B., Vilchez, J.R., Lopez-Nevot, M.A., Robledo, G., Ruiz, M.P., Fernández, O., Garcia-Porrúa, C., Gonzalez-Escribano, M.F., Martín, J. (2007): Contribution of MHC class I region to genetic susceptibility for giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 46(3), 431-4.
33. Gorman, J.D., David-Vaudey, E., Pai, M., Pai, M., Lum, R.F., Criswell, L.A. (2004): Particular HLA-DRB1 shared epitope genotypes are strongly associated with rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum.* 50, 3476–3484.
34. Hagen, E.C., Stegeman, C.A., D'Amaro, J., Schreuder, G.M., Lems, S.P., Tervaert, J.W., de Jong, G.M., Hené, R.J., Kallenberg, C.G., Daha, M.R., van der Woude, F.J. (1995): Decreased frequency of HLA-DR13DR6 in Wegener's granulomatosis. *Kidney Int.* 48(3), 801-5.
35. Hajj-Ali, R.A., Singhal, A.B., Benseler, S., Molloy, E., Calabrese, L.H. (2011): Primary angiitis of the CNS. *Lancet Neurol.* 10, 561-72.
36. Hajj-Ali, R.A., Calabrese, L.H. (2013): Primary angiitis of the central nervous system. *Autoimmun Rev.* 12(4), 463-6.
37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/100507436>
38. Isohisa, I., Numano, F., Maezawa, H., Sasazuki, T. (1978): HLA-Bw52 in Takayasu disease. *Tissue Antigens.* 12(4), 246-8.

39. Jagiello, P., Gencik, M., Arning, L., Wieczorek, S., Kunstmann, E., Csernok, E., Gross, W.L., Epplen, J.T. (2004): New genomic region for Wegener's granulomatosis as revealed by an extended association screen with 202 apoptosis-related genes. *Hum. Genet.* 114(5), 468-77.
40. Jennette, J. C., Falk, R. J., Bacon, P. A., Basu, N., Cid, M. C., Ferrario, F., Flores-Suarez, L. F., Gross, W. L., Guillevin, L., Hagen, E. C., Hoffman, G. S., Jayne, D. R., Kallenberg, C. G. M., Lamprecht, P., Langford, C. A., Luqmani, R. A., Mahr, A. D., Matteson, E. L., Merkel, P. A., Ozen, S., Pusey, C. D., Rasmussen, N., Rees, A. J., Scott, D. G. I., Specks, U., Stone, J. H., Takahashi, K. and Watts, R. A. (2013): 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism.* 65, 1–11.
41. Jordan, B., Bauer, P., Benesch, T., Brannath, W., Frommelt, F., Posch, M. (2006): *Methoden der medizinischen Wissenschaft. Skriptum Sommersemester 2006.* IMS. Medizinische Universität Wien. S. 94-118.
42. Kato, S., Kimura, M., Tsuji, K., Kusakawa, S., Asai, T., Juji, T., Kawasaki, T. (1978): HLA antigens in Kawasaki disease. *Pediatrics.* 61(2), 252-5.
43. Kimura, A., Kobayashi, Y., Takahashi, M., Ohbuchi, N., Kitamura, H., Nakamura, T., Satoh, M., Sasaoka, T., Hiroi, S., Arimura, T., Akai, J., Aerbajinai, W., Yasukochi, Y., Numano, F. (1998): MICA gene polymorphism in Takayasu's arteritis and Buerger's disease. *Int. J. Cardiol.* 66 (Suppl 1), 107-13 und 115.
44. Klinker, R., Silbernagl, S. (2001): *Lehrbuch der Physiologie.* 3. Auflage. Thieme Verlag; S. 205-208.
45. Kraemer, M., Berlit, P. (2010a): Primary central nervous system vasculitis and moyamoya disease: similarities and differences. *J. Neurol.* 257(5), 816-9.
46. Kraemer, M., Berlit, P. (2010b): Systemic, secondary and infectious causes for cerebral vasculitis: clinical experience with 16 new European cases. *Rheumatol. Int.* 30, 1471-1476.
47. Kraemer, M., Berlit, P. (2011a): Primary central nervous system vasculitis: clinical experiences with 21 new European cases. *Rheumatol. Int.* 31(4), 463-72.
48. Krämer, M., Berlit, P. (2011b): Reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom vs. zerebrale Vaskulitis? *Der Nervenarzt.* 82(4), 500-505.
49. Krensky, A.M., Berenberg, W., Shanley, K., Yunis, E.J. (1981): HLA antigens in mucocutaneous lymph node syndrome in New England. *Pediatrics.* 67(5), 741-3.
50. Lie, J.T. (1991): Angiitis of the central nervous system. *Curr. Opin. Rheumatol.* 3, 36-45.
51. Lie, J.T. (1992): Primary (granulomatous) angiitis of the central nervous system: a clinicopathologic analysis of 15 new cases and a review of the literature. *Hum Pathol.* 23, 164–171.

52. Lyons, P.A., Rayner, T.F., Trivedi, S., Holle, J.U., Watts, R.A., Jayne, D.R., Baslund, B., Brenchley, P., Bruchfeld, A., Chaudhry, A.N., Cohen Tervaert, J.W., Deloukas, P., Feighery, C., Gross, W.L., Guillevin, L., Gunnarsson, I., Harper, L., Hrušková, Z., Little, M.A., Martorana, D., Neumann, T., Ohlsson, S., Padmanabhan, S., Pusey, C.D., Salama, A.D., Sanders, J.S., Savage, C.O., Segelmark, M., Stegeman, C.A., Tesař, V., Vaglio, A., Wieczorek, S., Wilde, B., Zwerina, J., Rees, A.J., Clayton, D.G., Smith, K.G. (2012): Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 367(3), 214-23.
53. MacLaren, K., Gillespie, J., Shrestha, S., Neary, D., Ballardie, F.W. (2005): Primary angiitis of the central nervous system: emerging variants. *QJM.* 98(9), 643-54.
54. Maier, M., Gragert, L., Klitz, W. (2007): High resolution HLA alleles and haplotypes in the US population. *Human Immunology.* 68, 779-788.
55. Miller, D.V., Salvarani, C., Hunder, G.G., Brown, R.D., Parisi, J.E., Christianson, T.J., Giannini, C. (2009): Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system. *Am. J. Surg. Pathol.* 33(1), 35-43.
56. Mizuki, N., Inoko, H., Ohno, S. (1997): Molecular genetics (HLA) of Behçet's disease. *Yonsei Med. J.* 38(6), 333-49.
57. Molloy, E.A., Langford, C.A. (2008a): Vasculitis mimics. *Current Opinion in Rheumatology.* 20:29-34.
58. Molloy, E.A., Singhal, A.B., Calabrese, L.H. (2008b): Tumor-like mass lesion: an under-recognised presentation of primary angiitis of the central nervous system. *Ann. Rheum. Dis.* 67, 1732-35.
59. Moore, P.M., Richardson, B. (1998): Neurology of the vasculitides and connective tissue diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 65, 10–22.
60. Morris, D.L., Fernando, M.M., Taylor, K.E., Chung, S.A., Nititham, J., Alarcón-Riquelme, M.E., Barcellos, L.F., Behrens, T.W., Cotsapas, C., Gaffney, P.M., Graham, R.R., Pons-Estel, B.A., Gregersen, P.K., Harley, J.B., Hauser, S.L., Hom, G., Langeveld, C.D., Noble, J.A., Rioux, J.D., Seldin, M.F., Systemic Lupus Erythematosus Genetics Consortium, Vyse, T.J., Criswell, L.A. (2014): MHC associations with clinical and autoantibody manifestations in European SLE. *Genes Immun.* 15(4), 210-7.
61. Mukhtyar, C., Guillevin, L., Cid, M.C., Dasgupta, B., de Groot, K., Gross, W., Hauser, T., Hellmich, B., Jayne, D., Kallenberg, C.G., Merkel, P.A., Raspe, H., Salvarani, C., Scott, D.G., Stegeman, C., Watts, R., Westman, K., Witter, J., Yazici, H., Luqmani, R. (2009): European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 68(3), 310-7.
62. Naito, S., Arakawa, K., Saito, S., Toyoda, K., Takeshita, A. (1978): Takayasu's disease: association with HLA-B5. *Tissue Antigens.* 12(2), 143-5.

63. Nakano, H., Ooka, S., Shibata, T., Ogawa, H., Ito, H., Takakuwa, Y., Tonooka, K., Maeda, A., Yamasaki, Y., Kiyokawa, T., Nagafuchi, H., Yamada, H., Ozaki, S. (2012): Cutaneous polyarteritis nodosa associated with HLA-B39-positive undifferentiated spondyloarthritis in a Japanese patient. *Mod. Rheumatol.* 22(5), 783-6.
64. Narula, N., Gupta, S., Narula, J. (2005): The primary vasculitides: a clinicopathologic correlation. *Am. J. Clin. Pathol.* 124(Suppl), 84-95.
65. Néel, A., Pagnoux, C. (2009): Primary angiitis of the central nervous system. *Clin. Exp. Rheumatol.* 27(1 Suppl 52), 95-107.
66. Ohno, S., Ohguchi, M., Hirose, S., Matsuda, H., Wakisaka, A., Aizawa, M. (1982): Close Association of HLA-Bw51 With Behçet's Disease. *Arch. Ophthalmol.* 100(9), 1455-58.
67. Oliveira, V., Pova, P., Costa, A., Ducla-Soares, J. (1994): Cerebrospinal fluid and therapy of isolated angiitis of the central nervous system. *Stroke.* 25, 1693-95.
68. Piga, M., Mathieu, A. (2011): Genetic susceptibility to Behcet's disease: role of genes belonging to the MHC region. *Rheumatology (Oxford).* 50(2), 299-310.
69. Pomper, M.G., Miller, T.J., Stone, J.H., Tidmore, W.C., Hellmann, D.B. (1999): CNS Vasculitis in Autoimmune Disease: MR Imaging Findings and Correlation with Angiography. *Am. J. Neuroradiol.* 20, 75–85.
70. Rauzy, O., Fort, M., Nourhashemi, F., Alric, L., Juchet, H., Ecoiffier, M., Abbal, M., Adoue, D. (1998): Relation between HLA DRB1 alleles and corticosteroid resistance in giant cell arteritis. *Ann. Rheum. Dis.* 57(6), 380–382.
71. Rennebohm, R., Susac, J.O., Egan, R.A., Daroff, R.B. (2012): Susac's Syndrome—update. *J. Neurol. Sci.* 299(1–2), 86–91.
72. Roark, C.L., Anderson, K.M., Simon, L.J., Schuyler, R.P., Aubrey, M.T., Freed, B.M. (2014): Multiple HLA epitopes contribute to type 1 diabetes susceptibility. *Diabetes.* 63(1), 323-31.
73. Ruegg, S., Engelter, S., Jeanneret, C., Hetzel, A., Probst, A., Steck, A.J., Lyrer, P. (2003): Bilateral vertebral artery occlusion resulting from giant cell arteritis: report of 3 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 82, 1-12.
74. Saam, T., Raya, J.G., Cyran, C.C., Bochmann, K., Meimarakis, G., Dietrich, O., Clevert, D.A., Frey, U., Yuan, C., Hatsukami, T.S., Werf, A., Reiser, M.F., Nikolaou, K. (2009): High resolution carotid black-blood 3T MR with parallel imaging and dedicated 4-channel surface coils. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 11, 41.
75. Salvarani, C., Brown, R. D., Calamia, K. T., Christianson, T. J. H., Weigand, S. D., Miller, D. V., Giannini, C., Meschia, J. F., Huston, J. and Hunder, G. G. (2007): Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann. Neurol.* 62, 442–451.
76. Salvarani, C., Brown, R.D. Jr, Calamia, K.T., Christianson, T.J., Huston, J. 3rd., Meschia, J.F., Giannini, C., Miller, D.V., Hunder, G.G. (2008a): Primary CNS vasculitis with spinal cord involvement. *Neurology.* 70(24 Pt 2), 2394-400.

77. Salvarani, C., Brown, R.D. Jr., Calamia, K.T., Christianson, T.J., Huston, J. 3rd., Meschia, J.F., Giannini, C., Miller, D.V., Hunder, G.G. (2008b): Primary central nervous system vasculitis with prominent leptomeningeal enhancement: a subset with a benign outcome. *Arthritis Rheum.* 58(2), 595-603.
78. Salvarani, C., Brown, R.D. Jr., Calamia, K.T., Christianson, T.J., Huston, J. 3rd, Meschia, J.F., Giannini, C., Miller, D.V., Hunder, G.G. (2008c): Angiography-negative primary central nervous system vasculitis: a syndrome involving small cerebral vessels. *Medicine (Baltimore).* 87(5), 264-71.
79. Salvarani, C., Brown, R.D. Jr., Calamia, K.T., Christianson, T.J., Huston, J. 3rd., Meschia, J.F., Giannini, C., Miller, D.V., Hunder, G.G. (2008d): Primary CNS vasculitis with spinal cord involvement. *Neurology.* 70(24 Pt 2), 2394-400.
80. Salvarani, C., Brown, R.D. Jr., Calamia, K.T., Christianson, T.J., Huston, J. 3rd., Meschia, J.F., Giannini, C., Miller, D.V., Hunder, G.G. (2001a): Rapidly progressive primary central nervous system vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 50(2), 349-58.
81. Salvarani, C., Brown, R.D. Jr., Calamia, K.T., Christianson, T.J., Huston, J. 3rd., Meschia, J.F., Giannini, C., Miller, D.V., Hunder, G.G. (2011b). Primary central nervous system vasculitis presenting with intracranial hemorrhage. *Arthritis Rheum.* 63(11), 3598-606.
82. Salvarani, C., Brown, R.D., Hunder, G.G. (2012): Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet.* 380, 767-77.
83. Scott, R.M., Smith, E.R. (2009): Moyamoya Disease and Moyamoya Syndrome. *N Engl J Med.* 360, 1226-1237.
84. Singhal, A.B., Hajj-Ali, R.A., Topcuoglu, M.A., Fok, J., Bena, J., Yang, D., Calabrese, L.H. (2011): Reversible cerebral vasoconstrictions syndrome: analysis of 139 cases. *Arch Neurology.* 68, 1005-12.
85. Spencer, S.J., Burns, A., Gaskin, G., Pusey, C.D., Rees, A.J. (1992): HLA class II specificities in vasculitis with antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens. *Kidney Int.* 41(4), 1059-63.
86. Stone, J.H., Pomper, M.G., Roubenoff, R., Miller, T.J., Hellmann, D.B. (1994): Sensitivities of noninvasive tests for central nervous system vasculitis: a comparison of lumbar puncture, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol.* 21(7), 1277-82.
87. Susac, J.O., Murtagh, F.R., Egan, R.A., Berger, J.R., Bakshi, R., Lincoff, N., Gean, A.D., Galetta, S.L., Fox, R.J., Costello, F.E., Lee, A.G., Clark, J., Layzer, R.B., Daroff, R.B. (2003): MRI findings in Susac's syndrome. *Neurology.* 61(12), 1783-7.
88. Susac, J.O., Egan, R.A., Rennebohm, R.M., Lubow, M. (2007): Susac's syndrome: 1975-2005 - Microangiopathy /autoimmune endotheliopathy. *J Neurol Sci.* 257(1-2), 270-2.

89. Swartz, R.H., Bhuta, S.S., Farb, R.I., Agid, R., Willinsky, R.A., Terbrugge, K.G., Butany, J., Wasserman, B.A., Johnstone, D.M., Silver, F.L., Mikulis, D.J. (2009): Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI. *Neurology*. 72(7), 627-34.
90. Takamura, C., Ohhigashi, H., Ebana, Y., Isobe, M. (2012): New human leukocyte antigen risk allele in Japanese patients with Takayasu arteritis. *Circ J*. 76(7), 1697-702.
91. The MHC Sequencing Consortium. (1999): Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. *Nature*. 401, 921–3.
92. Turesson, C., Schaid, D.J., Weyand, C.M., Jacobsson, L.T., Goronzy, J.J., Petersson, I.F., Dechant, S.A., Nyähl-Wahlin, B.M., Truedsson, L., Sturfelt, G., Matteson, E.L. (2006): Association of HLA-C3 and smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 54, 2776–2783.
93. Twilt, M., Benseler, S.M. (2012): The spectrum of CNS vasculitis in children and adults. *Nat.Rev.Rheumatol*. 8, 97-107.
94. Wernick, R., Davey, M., Bonafede, P. (1994): Familial giant cell arteritis: report of an HLA-typed sibling pair and a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 12(1), 63-6.
95. Weyand, C.M., Hicok, K.C., Hunder, G.G., Goronzy, J.J. (1992): The HLA-DRB1 locus as a genetic component in giant cell arteritis. *J Clin Invest*. 90, 2355–61.
96. Weyand, C.M., Hunder, N.N., Hicok, K.C., Hunder, G.G., Goronzy, J.J. (1994): HLA-DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 37, 514–20.
97. Wildemann, B., Reiber, H., Oschmann, P. (2006): *Neurologische Labordiagnostik*. 1. Auflage. Thieme Verlag Stuttgart. s. bes. S. 144.
98. Yoong, M.F., Blumbergs, P.C., North, J.B. (1993): Primary (granulomatous) angiitis of the central nervous system with multiple aneurysms of spinal arteries. *J Neurosurg*. 79, 603-607.
99. Yoshida, M., Kimura, A., Katsuragi, K., Numano, F., Sasazuki, T. (1993): DNA typing of HLA-B gene in Takayasu's arteritis. *Tissue Antigens*. 42(2), 87-90.
100. Zuber, M. (2008): Isolated angiitis of the central nervous system. In: Caplan LR, ed. *Uncommon Causes of Stroke*. Cambridge: Cambridge University Press. 1–8.

ABKÜRZUNGEN

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADEM	Akute Disseminierte Enzephalomyelitis
AF	Allelfrequenz
AI	Antikörper Index
AION	Anteriore Ischämisch Optikusneuritis
AK	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper
APC	Antigen präsentierende Zelle
APC-Resistenz	Aktivierte-Protein-C-Resistenz
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
C3, C4, CH50	Komplementfaktoren
CADASIL	Autosomal Dominante Arteriopathie mit Subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie
CHCC	Chapel-Hill-Consensus-Conference
CMV	Cytomegalie-Virus
CRP	C-reaktives Protein
CTA	Computertomographische Angiographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
dsDNA	Doppelstrang DNA
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure

EEG	Elektroencephalographie
EKG	Elektrokardiographie
ENA	Extrahierbare nukleäre Antigene
FSME	Frühsommer Meningo-Encephalitis
GBM	Glomeruläre Basalmembran
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HSV	Herpes Simplex Virus
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MHC	Major Histocompatibility Complex
MICA-Gen	MHC class I chain-related gene
MRA	Magnet Resonanz Angiographie
MRS	Modified Ranking Scale
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
MRZ-Reaktion	Masern-Röteln-Zoster Reaktion
MS	Multiple Sklerose
OR	Odds Ratio

PCNSV	Primäre Vaskulitis des zentralen Nervensystems
PCR	Polymerase Chain Reaction
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
PML	Progressive Multifokale Leukencephalopathie
PRES	Reversibles Posteriores Leukenzephalopathie Syndrom
RCVS	Reversibles Cerebrales Vasokonstriktionssyndrom
RF	Rheumafaktor
RVVT-Ratio	Russell's Viper Venom Time Ratio
SAB	Subarachnoidalblutung
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
SPSS	Statistical Package for Social Science
Tbc	Tuberkulose
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TNF	Tumor Nekrose Faktor
TPHA	Treponema-Pallidum-Hämagglutinations-Assay
TTE	Transthorakale Echokardiographie
USA	United States of America
VZV	Varizella Zoster Virus
ZNS	Zentrales Nervensystem

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Revidierte Chapel-Hill-Consensus-Conference-Nomenklatur
Tabelle 2	Diagnosekriterien für die primäre ZNS-Vaskulitis
Tabelle 3	Erweiterte Diagnosekriterien für die primäre ZNS-Vaskulitis
Tabelle 4	Differentialdiagnosen der primären ZNS-Vaskulitis
Tabelle 5	Diagnosekriterien Reversibles Cerebrales Vasokonstriktionssyndrom nach Calabrese 2007 und Ducros 2012
Tabelle 6	Differenzierung RCVS versus PCNSV
Tabelle 7	Laboruntersuchungen in Serum und Urin
Tabelle 8	Laboruntersuchungen im Liquor cerebrospinalis
Tabelle 9	Therapieempfehlung bei Vaskulitis
Tabelle 10	Modified Ranking Scale
Tabelle 11	Diagnosekriterien für die primären ZNS-Vaskulitis
Tabelle 12	Diagnosegruppen im Non-PCNSV-Kollektiv
Tabelle 13	Symptommhäufigkeit bei Erkrankungsbeginn
Tabelle 14	Vergleich des klinischen Outcomes der beiden Kollektive
Tabelle 15	Symptommhäufigkeit bei letztmaliger Erfassung
Tabelle 16	Ergebnisse der Liquoruntersuchung des PCNSV-Kollektivs
Tabelle 17	Ergebnisse der Liquoruntersuchung des Non-PCNSV-Kollektivs
Tabelle 18	Charakteristische Befunde im PCNSV-Kollektiv
Tabelle 19	Statistisch auffällige Unterschiede zwischen den Kollektiven
Tabelle 20	Pathologische Untersuchungsparameter im Vergleich zwischen den Kollektiven

Tabelle 21	Die häufigsten HLA-A-Allelfrequenzen im PCNSV-Kollektiv und im Non-PCNSV-Kollektiv
Tabelle 22	HLA-A*69 im PCNSV-Kollektiv versus Allgemeinbevölkerung 1
Tabelle 23	HLA-A*69 im PCNSV-Kollektiv versus Allgemeinbevölkerung 2
Tabelle 24	Die häufigsten HLA-A-Allelfrequenzen im PCNSV-Kollektiv und in der Allgemeinbevölkerung 1
Tabelle 25	Die häufigsten HLA-A-Allelfrequenzen im PCNSV-Kollektiv und in der Allgemeinbevölkerung 2
Tabelle 26	Die häufigsten HLA-B-Allelfrequenzen im PCNSV-Kollektiv und im Non-PCNSV-Kollektiv
Tabelle 27	HLA-B*49 im PCNSV-Kollektiv versus Allgemeinbevölkerung 1
Tabelle 28	HLA-B*49 im PCNSV-Kollektiv versus Allgemeinbevölkerung 2
Tabelle 29	Die häufigsten HLA-B-Allelfrequenzen im PCNSV-Kollektiv und in der Allgemeinbevölkerung 1
Tabelle 30	Die häufigsten HLA-B-Allelfrequenzen im PCNSV-Kollektiv und in der Allgemeinbevölkerung 2
Tabelle 31	HLA-DRB1*15 im PCNSV-Kollektiv versus Non-PCNSV-Kollektiv
Tabelle 32	Die häufigsten HLA-DRB1-Allelfrequenzen im PCNSV-Kollektiv und im Non-PCNSV-Kollektiv
Tabelle 33	HLA-DRB1*01 und HLA-DRB1*03 im PCNSV-Kollektiv versus Allgemeinbevölkerung 1
Tabelle 34	HLA-DRB1*01 und HLA-DRB1*03 im PCNSV-Kollektiv versus Allgemeinbevölkerung 2
Tabelle 35	Die häufigsten HLA-DRB1-Allelfrequenzen im PCNSV-Kollektiv und in der Allgemeinbevölkerung 1

Tabelle 36	Die häufigsten HLA-DRB1-Allelfrequenzen im PCNSV-Kollektiv und in der Allgemeinbevölkerung 2
Tabelle 37	Die häufigsten HLA-DQB1-Allelfrequenzen im PCNSV-Kollektiv und im Non-PCNSV-Kollektiv
Tabelle 38	Die häufigsten HLA-DQB1-Allelfrequenzen im PCNSV-Kollektiv und in der Allgemeinbevölkerung 2
Tabelle 39	Statistisch auffällige aber nicht signifikante HLA-Muster im PCNSV-Kollektiv versus Non-PCNSV-Kollektiv
Tabelle 40	Statistisch auffällige HLA-Muster im PCNSV-Kollektiv versus Allgemeinbevölkerung 1 und 2

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Graphik 1	Diagnosesicherung im PCNSV-Kollektiv
Graphik 2	Häufigkeit von Komorbiditäten in den Kollektiven
Graphik 3	Verteilung von Komorbiditäten in den Kollektiven
Graphik 4	Biopsieergebnis
Graphik 5	Extremwerte Zellzahl im Liquor PCNSV
Graphik 6	Extremwerte Proteingehalt im Liquor PCNSV

DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt Herrn PD Dr. Markus Krämer, mit dem zusammen ich die Idee zu dieser Untersuchung entwickeln konnte und der es mit ermöglicht hat, diese Studie durchzuführen und diese Arbeit zu schreiben. Sein Wissen und seine Unterstützung bei der Umsetzung waren eine wichtige Motivation für mich. Sein geduldiges Korrekturlesen habe ich sehr geschätzt.

Herrn Prof. Peter Berlit möchte ich danken, der mein Augenmerk auf dieses seltene Krankheitsbild gelenkt und mich in der Rekrutierung meiner Probanden stets unterstützt hat.

Herrn Prof. Dr. Peter Horn und Herrn Dr. rer. nat. Falko Heinemann danke ich für die gute Zusammenarbeit, für die Durchführung der HLA-Analysen und die stets aufschlussreiche Beratung zum Thema HLA.

Frau Prof. Dr. Kathy Keyvani, Herrn Prof. Dr. Wolfgang Brück und Frau Dr. Inge Metz möchte ich für die gute Zusammenarbeit bei der Probandenrekrutierung und für die stete Bereitschaft zur Besprechung der Befunde danken.

Herrn Dr. rer. nat. Nils Lehmann und Herrn Prof. Dr. Rolf Diehl danke ich für die statistische Beratung.

Mein besonderer Dank gilt meiner Tochter Selma dafür, dass es sie gibt und sie mich auch während dieser Arbeit begleitet hat, die ich ihr gerne widmen möchte.

LEBENS LAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

